

# **Synthese von Derivaten des marinen Polyketids (+)-Tedanolid**

## **Synthese von *Pf*-Myosin A Inhibitoren**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

Zur Erlangung des Grades einer

**Doktorin der Naturwissenschaften**

**-Dr. rer. nat.-**

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem.

Nina Christin Díaz Gómez

geb. Schübel

geboren am 07.01.1981

in Bad Harzburg

**2010**

**Referent:** Prof. Dr. Markus Kalesse

**Korreferent:** Prof. Dr. Andreas Kirschning

**Tag der Promotion:** 14.12.2009

"El inicio de todo acto es el coraje,  
mas la suerte define el final"

Demokrit (460-371 a. C.)

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und die benutzten Hilfsmittel und Quellen sowie gegebenenfalls die zur Hilfeleistungen herangezogenen Institutionen vollständig angegeben zu haben.

Die Dissertation wurde zuvor nicht schon als Masterarbeit, Diplomarbeit oder andere Prüfungsleistung verwendet.

Hannover, den 22.10.2009

Nina Christin Díaz Gómez  
geb. Schübel

## Kurzfassung der Arbeit

Nina Christin Díaz Gómez

# Synthese von Derivaten des marinen Polyketids (+)-Tedanolid

## Synthese von *Pf*-Myosin A Inhibitoren

Schlagworte: Tedanolid, Macrolid, Struktur-Aktivitäts-Beziehungen, Lactonisierung, *Pf*-Myosin A Inhibitoren, Eisen-katalysierte oxidative Phenolkupplung

Die Tedanolide bilden eine Substanzklasse, die sich aus fünf 18-gliedrigen Macroliden zusammensetzt. Es handelt sich um biologisch hoch aktive Naturstoffe, die seit Beginn der 1980er Jahre aus verschiedenen Meeresschwämmen isoliert wurden. Das strukturelle Merkmal der Tedanolide ist neben dem 18-gliedrigen Macrolacton, das über eine primäre Hydroxygruppe verbrückt ist, die Seitenkette, die durch ein Epoxid substituiert ist. Anhand der Bindungseigenschaften eines radioaktiv-markierten Tedanolid-Derivats an *Saccharomyces cerevisiae* konnte durch FUSETANI *et al.* die 60S ribosomale Untereinheit als Target dieser Naturstoffklasse identifiziert werden. Somit stellen die Tedanolide die ersten bekannten Macrolide dar, die an das eukaryotische Ribosom binden. Zu Beginn dieser Dissertation waren erste Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von FUSETANI *et al.* bekannt, die Bedeutung des Epoxids für die pharmakologische Aktivität und der Bindung an das Ribosom war allerdings nicht geklärt. Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Synthese von Desepoxytedanolid und die Aufklärung des Einflusses des Epoxids auf die pharmakologische Aktivität erfolgreich durchgeführt. Darüber hinaus wurde an der Synthese eines 14-gliedrigen Tedanolid-Derivats gearbeitet, das einen potentiellen Vorläufer des 18-gliedrigen Macrocyclus nach der Polyketid-Biosynthese darstellt. Durch die Synthese verschiedener Teil-Ausschnitte von Tedanolid, konnten zusätzlich Rückschlüsse auf die Bedeutung der Nord- und Südhälfte dieses Naturstoffs für die biologische Aktivität gezogen werden. In einem weiteren Teil dieser Dissertation wurde durch oxidative Phenolkupplung ein flexibler, synthetischer Zugang zu Biphenylen entwickelt, die als potentielle *Plasmodium falciparum*-Myosin A Inhibitoren durch „comparative modeling“ konzipiert worden sind.

## Abstract

Nina Díaz Gómez

### Synthesis of Derivatives of the marine Polyketide (+)-Tedanolide

#### Synthesis of *Pf*-myosin A inhibitors

**Keywords:** tedanolide, macrolide, structure-activity-relationship, lactonisation, *Pf*-myosin A inhibitors, iron-catalyzed oxidative phenol coupling

The tedanolides represent a class of five 18-membered macrolides comprising highly biologically active natural products, which were isolated since beginning of the 1980's from various sea sponges. The structural characteristics of the tedanolides are the 18-membered macrolactone and the side chain, which is functionalized with an epoxide. On the basis of the bonding properties of a radioactively labelled tedanolide derivative to *saccharomyces cerevisiae* FUSETANI *et al.* identified the 60S ribosomal subunit as target of these natural products. Thus the tedanolides represent the first known macrolides binding to the eucaryotic ribosome. At the beginning of this dissertation, first structure-activity-relationship studies of FUSETANI *et al.* were known. However, the significance of the epoxide for the pharmacological activity and the binding to the ribosome had not been determined. In the context of this thesis the successful synthesis of desepoxy tedanolide was carried out followed by biological studies elucidating the influence of the epoxide on the pharmacological activity. Further, it was worked on the synthesis of a 14-membered derivative of tedanolide, which represents a potential precursor of the 18-membered macrocycle after polyketide biosynthesis. From subsequent synthesis of different "cutouts" of tedanolide, additional conclusions on the relevance of the northern and southern hemisphere of this natural product for the biological activity could be drawn. In another part of this thesis a flexible synthetic approach to biphenyls was developed by application of oxidative phenol coupling. These compounds were developed as potential *Plasmodium falciparum* myosin A inhibitors via „comparative modeling“.

# Inhaltsverzeichnis

*Abkürzungsverzeichnis*

*Darstellungsverzeichnis*

<i>Thema</i>	<i>Seite</i>
<b>1. Einleitung</b>	
<b>1.1 Die Tedanolide</b>	<b>1</b>
1.1.1 Naturstoffsynthese und Wirkstoffforschung	1
1.1.2 Die Schwämme - ein Tierstamm aus marinem Habitat	2
1.1.3 Der karibische Feuerschwamm <i>Tedania Ignis</i> und dessen Metabolite	3
1.1.4 Die Tedanolide	5
1.1.5 Struktur-Aktivitätsbeziehungen von 13-Deoxytedanolid	7
1.1.6 Die 60S ribosomale Untereinheit - das Target der Tedanolide	10
1.1.7 Die Myriaporone - C10/23 Ausschnitte aus der Tedanolid-Struktur	13
1.1.8 Gephyronic acid - ein pharmakophorer Linker zweier Naturstoffklassen	16
1.1.9 Der gemeinsame Phänotyp der diskutierten Naturstoffklassen	18
<b>1.2 <i>Pf</i>-Myosin A Inhibitoren</b>	<b>20</b>
1.2.1 Malaria - eine Infektionskrankheit ausgelöst durch den Parasit <i>Plasmodium</i>	20
1.2.2 Bewegung - Interaktion des Motorproteins Myosin mit Aktin	22
1.2.3 <i>ortho</i> -Biphenyle als gezielte <i>Pf</i> -Myosin A Inhibitoren	24
<b>2. Aufgabenstellung</b>	<b>26</b>
<b>3. Bisherige synthetische Arbeiten</b>	<b>28</b>
3.1 Die Totalsynthese von Tedanolid nach KALESSE	28

3.1.1 Synthese des C1-C12 Methylketons	29
3.1.2 Synthese des C13-C123 Aldehyds	30
3.1.3 Abschluss der Totalsynthese	31
3.2 Die Totalsynthesen nach SMITH	34
3.2.1 Die Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid nach SMITH	35
3.2.2 Die Totalsynthese von Tedanolid nach SMITH	39
3.3 Die Totalsynthesen nach ROUSH	42
3.3.1 Die Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid nach ROUSH	43
3.3.2 Die Totalsynthese von Tedanolid nach ROUSH	48
<b>4. Synthetischer Teil</b>	<b>51</b>
<b>4.1 Die Tedanolide</b>	<b>51</b>
4.1.1 Synthese von Desepoxytedanolid	51
4.1.2 Synthese des C1-C12 Fragments	52
4.1.3 Synthese des C13-C23 Fragments	58
4.1.3.1 Synthese des C13-C16 Ketons	58
4.1.3.2 Synthese des C17-C23 Aldehyds	60
4.1.3.3 Abschließende Schritte des C13-C23 Fragments	62
4.1.4 Kupplung der Fragmente und abschließende Schritte zu Desepoxytedanolid	65
4.1.5 Vergleich der biologischen Aktivität von Tedanolid und Desepoxytedanolid	68
4.1.6 Synthese des 14-gliedrigen Macrolactons	70
4.1.7 Synthese der C13-C23 Tedanolid-Teilstrukturen	75
<b>4.2 Pf-Myosin A Inhibitoren</b>	<b>80</b>
4.2.1 Retrosynthese	80
4.2.2 Synthese der Biphenyle	81
4.2.3 Myosin-Inhibierung und Antimalariaaktivität der Biphenyle	85
4.2.4 Synthese weiterer Biphenyle	87



<b>4.3 Synthese der Dipeptide</b>	<b>90</b>
4.3.1 Allgemeines	90
4.3.2 Synthese der Dipeptide	91
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>93</b>
5.1 Die Tedanolide	93
5.1.1 Zusammenfassung	93
5.1.2 Ausblick	96
5.2 Pf-Myosin A Inhibitoren	98
<b>6. Experimenteller Teil</b>	<b>100</b>
6.1 Allgemeine Angaben zu Verfahrensweisen	100
6.2 Synthese von Reagenzien	102
6.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.2	113
6.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.3.1	136
6.5 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.3.2	145
6.6 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.3.3	155
6.7 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.4	168
6.8 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.6	185
6.9 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.7	198
6.10 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.2	212
6.11 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.3	217
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>223</b>
<b>8. Abbildung der NMR-Spektren</b>	<b>228</b>

*Lebenslauf*

## Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl	<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i>
ADP	Adenosindiphosphat	<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>
All	Allyl	ED <sub>50</sub>	mittlere Effektivdosis
Alloc	Allyloxycarbonyl	EDC	1-(Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid
Ar	Aryl	<i>engl.</i>	englisch
ATP	Adenosintriphosphat	<i>et al.</i>	<i>et alias</i>
9-BBN	9-Borabicyclononan	Et	Ethyl
BEC	2-Bromethoxycarbonyl	HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
BIP	Biphenyl	HPLC	High pressure liquid chromatography
Bn	Benzyl	IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
Bu	Butyl	<i>ital</i>	italienisch
bzw.	beziehungsweise	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilylazid
CAN	Cerammoniumnitrat	<i>lat.</i>	<i>lateinisch</i>
cat.	katalytisch	LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
c-Hex	<i>cyclo</i> -Hexyl	LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilylazid
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	Me	Methyl
CSA	Camphersulfonsäure	MIC	minimale inhibitorische Konzentration
DAPI	4',6-Diamidino-2-phenylindol	MMTr	Monomethoxytrityl
DC	Dünnschichtchromatographie	NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzo- chinon	NMR	Nuclear magnetic resonance
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan	NOE	nuclear Overhauser effect
DEAD	Diethylazodicarboxylat	<i>Pf</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
DEIPS	Diethylpropylsilyl	Ph	Phenyl
d. h.	Das heißt	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
DiBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid	PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylamin	PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	Pr	Propyl
DMF	Dimethylformamid	Py	Pyridin
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan	R	organischer Rest
DMPM	2,4-Dimethoxyphenylmethyl	RT	Raumtemperatur
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethylpropylenurea	SEM	2-Trimethylsilylethoxymethyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	<i>sym</i>	symmetrisch
DNA	Desoxyribonukleinsäure	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid

TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl		
TES	Triethylsilyl		
<i>tert</i>	tertiär		
Tf	Trifluormethansulfonyl		
TFA	Trifluoressigsäure		
THF	Tetrahydrofuran		
TPPB	Tris(pentafluorphenyl)boran		
TIPS	Triisopropylsilyl		
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammonium- perruthenat		
Tr	Trityl		

# Darstellungsverzeichnis

## 1. Abbildungen

<i>Nummerierungsweise von Tedanolid</i>	xvii
<b>1.1</b> Schematischer Aufbau der <i>Porifera</i>	3
<b>1.2</b> Feuerschwamm <i>Tedania Ignis</i>	4
<b>1.3</b> Sekundärmetabolite aus <i>Tedania Ignis</i>	4
<b>1.4</b> (+)-Tedanolid ( <b>6</b> )	5
<b>1.5</b> Die Vertreter der Tedanolid-Familie <b>6-10</b>	6
<b>1.6</b> Radioaktiv markiertes Derivat [ $11\text{-}^3\text{H}$ ](11S)-13-Deoxydihydrotedanolid ( <b>19</b> )	10
<b>1.7</b> Pederin ( <b>20</b> ) und strukturverwandte Toxine	12
<b>1.8</b> Wechselwirkungen von <b>7</b> mit der E-Seite der großen ribosomalen Untereinheit von <i>Haloarcula marismortui</i>	13
<b>1.9</b> <b>6</b> , <b>26</b> , <b>27</b> und <b>32</b> mit L292 Mausfibroblasten inkubiert und Giemsa gefärbt	18
<b>1.10</b> <b>6</b> , <b>26</b> , <b>27</b> und <b>32</b> mit Potoroo Nierenzellen PtK2 mit GRP-90 u. DAPI gefärbt	19
<b>1.11</b> Malaria-Wirkstoffe Chloroquin ( <b>33</b> ), Mefloquin ( <b>34</b> ) u. Pyrimethamin ( <b>35</b> )	20
<b>1.12</b> Struktureller Aufbau von Myosin	23
<b>1.13</b> Bisphenyle <b>36-38</b>	24
<b>2.1</b> Desepoxytedanolid <b>39</b> als synthetisches Ziel und Tedanolid ( <b>6</b> )	26
<b>2.2</b> Das 14-gliedrige Macrolacton <b>40</b>	26
<b>2.3</b> Biphenyle <b>36-38</b>	27
<b>4.1</b> Gegen L929 Mausfibroblasten bestimmte $\text{IC}_{50}$ -Werte von Tedanolid ( <b>6</b> ) und Desepoxytedanolid <b>39</b>	68
<b>4.2</b> 14-gliedriges Macrolacton <b>40</b>	70
<b>4.3</b> Vergleich der südlichen Hemisphäre Tedanolids ( <b>6</b> ) mit Myriaporon 4 ( <b>27</b> )	75
<b>4.4</b> Durch computer-gestütztes <i>de novo</i> Design erstellte Dipeptide <b>217</b> und <b>218</b>	90
<b>5.1</b> Vergleich der biologischen Aktivität von Tedanolid ( <b>6</b> ) und <b>39</b>	93
<b>5.2</b> Synthetisierte Tedanolid Teilstrukturen	96
<b>5.3</b> Mögliche Strukturvariationen des 18-gliedrigen Macrolactons	97
<b>5.4</b> Biphenyle <b>36-38</b> und <b>216</b>	98
<b>5.5</b> <b>226</b> und <b>227</b> als mögliche Strukturvariationen	99
<b>5.6</b> Weitere Leitstrukturen <b>228</b> und <b>229</b>	99

## 2. Schemata

1.1 SAR-Studien an 13-Deoxytedanolid ( <b>7</b> ) von FUSETANI <i>et al.</i>	8
1.2 Vorgeschlagener Mechanismus der Furanbildung	9
1.3 Die Myriaporone 1 ( <b>24</b> ) bis 4 ( <b>27</b> )	13
1.4 Myriaporon Analoga der ersten Generation ( <b>28-31</b> )	14
1.5 Gephyronic acid ( <b>32</b> )	16
1.6 Struktureller Vergleich zwischen den beschriebenen Naturstoffen	17
1.7 Der Malariazyklus im Menschen und in der Mücke	21
1.8 Kraftentfaltung im Sarkomer	23
3.1 Retrosynthese von Tedanolid ( <b>6</b> ) nach KALESSE	28
3.2 Retrosynthese des Methylketons <b>42</b>	29
3.3 Retrosynthese des Aldehyds <b>43</b>	30
3.4 Retrosynthese von Keton <b>49</b>	31
3.5 Retrosynthese des Aldehyds <b>50</b>	31
3.6 Abschließende Schritte zum C13-23 Fragment <b>43</b> von Tedanolid ( <b>6</b> )	31
3.7 Kupplung der Fragmente <b>42</b> u. <b>43</b> unter HÄßFELD-Bedingungen	32
3.8 Synthetische Schritte bis zur Macrolactonisierung	32
3.9 Synthese des Triketons <b>59</b>	33
3.10 Abschließende Schritte der Totalsynthese	33
3.11 Retrosynthese von Tedanolid ( <b>6</b> ) und 13-Deoxytedanolid ( <b>7</b> ) nach SMITH.	34
3.12 Synthese von <b>66</b> und <b>67</b> aus dem gemeinsamen Vorläufer <b>65</b>	35
3.13 Synthese des Iodids <b>66</b> der ersten Generation	36
3.14 Synthese des Aldehyds <b>75</b> über 11 Stufen	36
3.15 Darstellung des Dithians <b>78</b> (C1-C11 Grundgerüst)	37
3.16 Darstellung des Dithians <b>81</b> durch Kupplung von <b>64</b> mit Iodid <b>66</b>	37
3.17 Abschließende Schritte der Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid ( <b>7</b> )	38
3.18 Retrosynthese des C13-23-Fragments <b>84</b> der zweiten Generation	39
3.19 Synthese des Aldehyds <b>86</b>	40
3.20 Kupplung von <b>85</b> und <b>86</b> zum C12-C21 Grundgerüst	40
3.21 Epoxidierung von <b>92</b>	41
3.22 Kupplung von Epoxid <b>84</b> und Dithian <b>64</b>	41
3.23 Abschließende synthetische Schritte zu Tedanolid ( <b>6</b> )	41
3.24 Retrosynthese von Tedanolid ( <b>6</b> ) und 13-Deoxytedanolid ( <b>7</b> ) nach ROUSH	42
3.25 Retrosynthese von C1-C12 Keton <b>96</b>	43
3.26 Synthese des Ethylketons <b>98</b>	43

<b>3.27</b> Darstellung des Aldehyds <b>99</b>	44
<b>3.28</b> Darstellung des C1-C12 Methylketons <b>96</b>	44
<b>3.29</b> Synthese von C13-C23 Aldehyd <b>97</b>	46
<b>3.30</b> Abschließende Schritte auf dem Weg zu 13-Deoxytedanolid ( <b>7</b> )	47
<b>3.31</b> Retrosynthese des C13-C23 Aldehyds <b>115</b>	48
<b>3.32</b> Abschließende Schritte zum C13-C23 Fragment <b>115</b>	49
<b>3.33</b> Abschließende Schritte der Totalsynthese von Tedanolid ( <b>6</b> ) nach ROUSH	50
<b>4.1</b> Retrosynthese von Desepoxytedanolid <b>39</b>	51
<b>4.2</b> BROWN-Crotylborierung von Acetaldehyd <b>124</b>	52
<b>4.3</b> Übergangszustände <b>127</b> und <b>128</b> der Crotylborierung	52
<b>4.4</b> Darstellung des chiralen Borans <b>125</b>	53
<b>4.5</b> Schützung von <b>126</b> als PMB-Ether und anschließender Sequenz aus Ozonolyse und WITTIG-Reaktion zu Ester <b>134</b>	53
<b>4.6</b> Sequenz aus Reduktion von <b>134</b> und anschließender Oxidation zu Aldehyd <b>47</b>	54
<b>4.7</b> EVANS-Aldolreaktion mit Aldehyd <b>47</b> und anschließende Stufen zu Aldehyd <b>45</b>	54
<b>4.8</b> Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion von <b>45</b> zu <b>44</b>	55
<b>4.9</b> Synthetische Stufen bis Aldehyd <b>145</b>	56
<b>4.10</b> Regioselektive Silylierung von <b>143</b>	57
<b>4.11</b> Abschließende Schritte zu Methylketon <b>42</b>	57
<b>4.12</b> Retrosynthese von C13-C23 Aldehyd <b>43</b>	58
<b>4.13</b> Schützung von Diol <b>150</b> und anschließende Desymmetrisierung	59
<b>4.14</b> Synthese von Aldehyd <b>51</b>	59
<b>4.15</b> Synthese von Keton <b>49</b>	59
<b>4.16</b> Syntheseschritte von Monoacetat <b>152</b> bis Olefin <b>55</b>	60
<b>4.17</b> Synthese des doppelt-ungesättigten Aldehyds <b>50</b>	61
<b>4.18</b> PATERSON-Aldolreaktion zwischen Keton <b>49</b> und Aldehyd <b>50</b>	62
<b>4.19</b> PATERSON-Aldolreaktion einer Fragmentsynthese von LOH	62
<b>4.20</b> PATERSON-Aldolreaktion von ROUSH <i>et al.</i>	63
<b>4.21</b> Darstellung des MMTr-geschützten Ketons <b>169</b>	63
<b>4.22</b> PATERSON-Aldolreaktion von Keton <b>169</b> und Aldehyd <b>50</b>	64
<b>4.23</b> Abschließende Schritte zu Aldehyd <b>43</b>	64
<b>4.24</b> Kupplung der Fragmente unter Haßfeld Bedingungen	65
<b>4.25</b> Schutz der C13 Hydroxygruppe als TBS-Ether <b>177</b>	66
<b>4.26</b> Synthetische Schritte bis Macrolacton <b>58</b>	66
<b>4.27</b> Entschützung von PMB und Oxidation an C15	67
<b>4.28</b> Entschützung des C5 Alkohols und Oxidation zu Triketon <b>59</b>	67
<b>4.29</b> Entschützung von Triketon <b>59</b> zu Desepoxytedanolid <b>39</b>	68

<b>4.30</b> Mögliches direktes PKS-Produkt <b>182</b> und Umlagerung zu Tedanolid ( <b>6</b> )	71
<b>4.31</b> Retrosynthese des 14-gliedrigen Macrolactons <b>40</b>	71
<b>4.32</b> Abspaltung der MMTr-Schutzgruppe von <b>57</b>	72
<b>4.33</b> Allylesterspaltung und YAMAGUCHI-Macrolactonisierung zu <b>184</b>	72
<b>4.34</b> Schutz der C29 Hydroxygruppe mit TBS-Chlorid	73
<b>4.35</b> Spaltung der PMB-Gruppe und Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan	73
<b>4.36</b> Entschützung des TES-Ethers und Oxidation zum Triketon <b>189</b>	74
<b>4.37</b> Nicht-erfolgreiche Entschützung zum 14-gliedrigen Macrolacton <b>190</b>	74
<b>4.38</b> Synthese von Epoxid <b>193</b>	76
<b>4.39</b> Darstellung der Olefine <b>194</b> und <b>195</b>	76
<b>4.40</b> Cyclopropanierung von <b>56</b> und Entschützung zu <b>196</b> und <b>197</b>	77
<b>4.41</b> Acetylierung von Diol <b>194</b>	78
<b>4.42</b> Synthese von Acetat <b>199</b>	78
<b>4.43</b> Entschützung von <b>203</b> zu C1-C12 Fragment-Analogon <b>200</b>	79
<b>4.44</b> Retrosynthese von Bisphenyl <b>38</b>	80
<b>4.45</b> Mechanismus der radikalischen, oxidativen Phenolkupplung	81
<b>4.46</b> Mechanismus der oxidativen Phenolkupplung anhand von <b>204</b>	82
<b>4.47</b> Enzym-vermittelten Phenolkupplung	83
<b>4.48</b> Methylierung der phenolischen Hydroxygruppen von <b>36</b>	83
<b>4.49</b> Direkte Umesterung von <b>37</b> zu <b>38</b>	84
<b>4.50</b> Verseifung von <b>37</b> zu Disäure <b>215</b> mit Lithiumhydroxid oder Bariumhydroxid	85
<b>4.51</b> Verseifung von <b>37</b> und anschließende Veresterung zu <b>38</b>	85
<b>4.52</b> Zu <b>38</b> analoge Synthese von BIP 4 <b>216</b>	86
<b>4.53</b> Nicht erfolgreiche Spaltung der Methoxygruppe von <b>38</b>	88
<b>4.54</b> Retrosynthese der Dipeptide <b>217</b> und <b>218</b>	91
<b>4.55</b> Reduktion von <i>para</i> -Cyanobenzoessäuremethylester ( <b>222</b> )	91
<b>4.56</b> Peptidkupplung von Amin <b>220</b> und Terephtalsäure ( <b>219</b> ) zu Dipeptid <b>217</b>	92
<b>4.57</b> Synthese von Amin <b>220</b>	92
<b>4.58</b> Peptidkupplung von Amin <b>220</b> und Terephtalsäure ( <b>219</b> )	93
<b>5.1</b> Synthese von C1-C12 Methylketon <b>42</b>	94
<b>5.2</b> Synthese von C13-C23 Aldehyd <b>43</b>	94
<b>5.3</b> Aldolkupplung der Fragmente <b>42</b> und <b>43</b>	94
<b>5.4</b> Abschließende synthetische Stufen zu Desepoxytedanolid <b>39</b>	95
<b>5.5</b> Synthese des 14-gliedrigen Lactons <b>189</b>	95

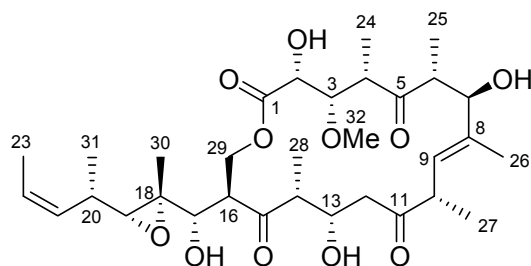
### 3. Tabellen

4.1 Drehwertmessungen des Esters <b>162</b>	61
4.2 Ergebnisse der biologischen Tests mit Tedanolid ( <b>6</b> )	69
4.3 Ergebnisse der Wachstumsessays der Verbindungen <b>36 – 38</b> mit den Labor-Parasitenstämmen 3D7 und FCR3 im Vergleich mit den <i>in silico</i> Berechnungen	86
4.4 Methoden zur Abspaltung der Methoxygruppen	89



## Allgemeine Bemerkungen

Die Nummerierung der Atome Tedanolids erfolgt in allen Fällen nach der geltenden Bezeichnungsweise. Die Zentren in Fragmenten, die dem Aufbau der Tedanolide dienen, sind entsprechend ihrer jeweiligen Position innerhalb der Verbindungen nummeriert; nicht den IUPAC-Regeln folgend.



**Abbildung:** Nummerierung von Tedanolid

## 1. Einleitung

### 1.1.1 Naturstoffsynthese und Wirkstoffforschung

Jedes Jahr erkranken in der Bundesrepublik Deutschland ca. 450.000 Menschen an Krebs, wobei der Krankheitsverlauf für etwa die Hälfte der Patienten tödlich endet.<sup>[1]</sup> Somit stellt diese Krankheit nach den Herz-Kreislauferkrankungen die zweithäufigste Todesursache dar. Unter Krebs versteht man eine Gruppe von mehr als hundert Erkrankungen, bei denen Körperzellen unkontrolliert wachsen und dabei gesundes Gewebe verdrängen oder zerstören. Bei frühzeitiger Therapie besteht jedoch die Chance auf vollständige Heilung. Als solches werden Patienten bezeichnet, die fünf Jahre ohne Krankheitsrückfall leben. Die Behandlung besteht in den meisten Fällen aus einer Kombination aus Strahlentherapie und medikamentöser Verabreichung

Naturstoffe stellen von jeher eine wichtige Quelle für die Suche nach neuen Arzneistoffen dar. Schon aus der Zeit um 2600 v. Chr. sind erste Aufzeichnungen zum Gebrauch von Heilpflanzen datiert.<sup>[1]</sup>

Bestimmte Pflanzenarten und Mikroorganismen enthalten Substanzen, die vielversprechende therapeutische Eigenschaften aufweisen. In der Krebstherapie werden einige solcher Naturstoffe als bereits zugelassene Medikamente angewendet (z. B. Taxol<sup>®</sup>).

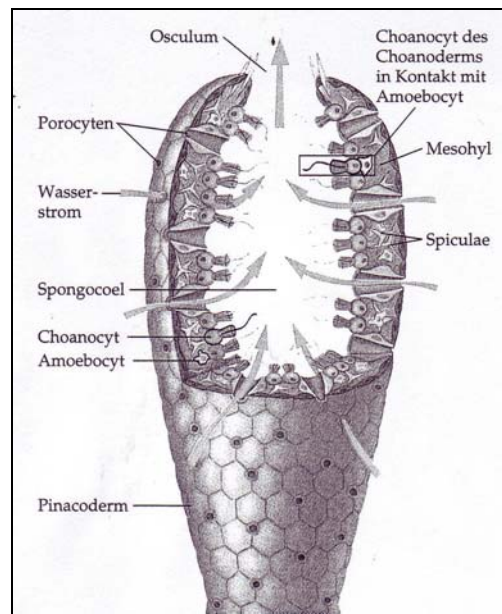
Oft stehen nach der Isolierung pharmakologisch aktiver Substanzen aus den natürlichen Ressourcen jedoch nur geringen Mengen zur Verfügung. Deshalb befasst sich die Naturstoffsynthese mit der Entwicklung effizienter Totalsynthesen. Effizienz bedeutet eine geringe Anzahl an synthetischen Stufen und ein möglichst niedriger finanzieller Aufwand.<sup>[2]</sup> Auch der synthetisch flexible Zugang zu Analoga, die durch chemische Modifikation des isolierten Naturstoffes nicht zugänglich wären, stellt einen wichtigen Aspekt dar. Strukturmodifikationen eines Naturstoffes ermöglichen anschließende biologische Essays und geben Aufschluss über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Die aus solchen Studien gewonnene Erkenntnis erlaubt die Identifikation von Verbindungen, die der primären Leitstruktur in ihren physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften überlegen sein können (Ixempra<sup>®</sup>, in den USA als Arzneimittel zugelassenes Epothilon B-Derivat).

### 1.1.2 Schwämme – ein Tierstamm aus marinem Habitat

Die Weltmeere beherbergen eine große Biodiversität. Insgesamt acht Tierstämme, wie z.B. Schwämme (*lat. Porifera*) oder Moostierchen (*lat. Bryozoa*) sind ausschließlich aquatisch verbreitet und kommen vornehmlich im marinen Habitat vor. Solche Verbindungen weichen strukturell deutlich von Naturstoffen aus terrestrischen Ressourcen ab und sind häufig durch eine ausgeprägte pharmakologische Wirkung charakterisiert.<sup>[4]</sup> Als die produktivste Gruppe von Naturstoffbildnern erwiesen sich bislang die wirbellosen Tiere (*lat. Invertebraten*) wie z. B. Schwämme. Zur Abwehr gegen natürliche Feinde verfügen solche über strukturell vielfältige chemische Verbindungen. Diese Stoffe könnten nach Auffassung von Wissenschaftlern in der Krankheitstherapie eine Anwendung finden.

Schwämme bilden einen Tierstamm innerhalb der Kategorie der gewebelosen Nebentiere (*lat. Parazoa*).<sup>[5]</sup> Im Meer kommen ca. 5000 Schwammarten (*lat. Porifera*) vor, darunter zwölf Vertreter, die für den Menschen als giftig gelten, wie z. B. *Tedania ignis*. Im Süßwasser sind hingegen nur etwa 150 Schwammspezies bekannt. *Porifera* leben festsitzend (*lat. sessil*) auf Pflanzen oder Steinen. Die Größe der unterschiedlichen Schwammspezies variiert von einigen Millimetern bis zu über zwei Meter.

Schwämme sind eine frühe Entwicklungsform der Vielzeller und zählen somit zu den einfachsten Mehrzellern.<sup>[5]</sup> Daher ist ihr Aufbau vergleichsweise simpel (Abbildung 1.1): die Körperwand besteht aus zwei Zellschichten. Außen liegt das aus flachen Pinacocyten bestehende *Pinacoderm*, innen das aus den Choanocyten bestehende *Choanoderm*. Der Großteil des Schwammkörpers besteht aus einer bindegewebsartigen Schicht (*lat. Mesohyl*), in der Zellen sowie Kalk- oder Kieselskelettnadeln (*lat. Spiculae*) eingebettet sind. Wasser gelangt durch die Poren in einen Zentralraum, das *Spongocoel* und verlässt dies wieder durch eine größere Öffnung, das sogenannte *Osculum*. Komplexere Schwämme besitzen eine stark gekammerte Körperwand, ein verästeltes *Spongocoel* und oftmals zahlreiche *Oscula*.



**Abbildung 1.1: Schematischer Aufbau der Porifera.**<sup>[5]</sup>

Nach der Variabilität der Skelettelemente kann der Stamm der *Porifera* in folgende drei Klassen eingeteilt werden: die Kalkschwämme (*lat. Calcera*), die Kieselchwämme (*lat. Hexactinellida*) und die Hornschwämme (*lat. Demospongiae*), zu denen auch *Tedania Ignis* zählt.<sup>[6]</sup>

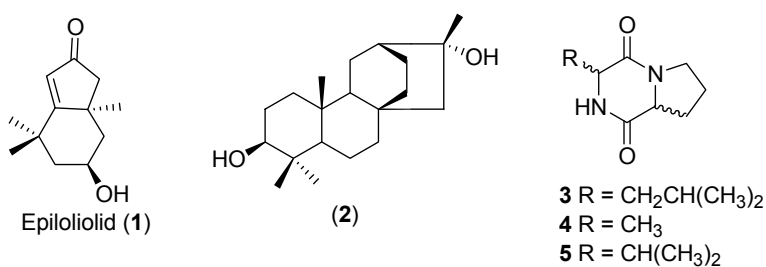
### 1.1.3 Der karibische Feuerschwamm *Tedania Ignis* und dessen Metabolite

Der tiefrote Schwamm *Tedania Ignis* ist hauptsächlich in Florida und in der Karibik angesiedelt (Abbildung 1.2). Er besitzt mikroskopisch kleine Kieselsäurenadeln, die bei Kontakt in die Haut eindringen. Bei Berührung des Schwammes wird eine sofortige Kontaktdermatitis mit folgender Hautrötung und einem stechenden Schmerz ausgelöst. Diese Begleiterscheinungen brachten *Tedania Ignis* den Beinamen Feuerschwamm (*engl. fire sponge*) ein und zusätzlich wurde das Interesse der pharmakologischen Forschung geweckt.<sup>[7]</sup>



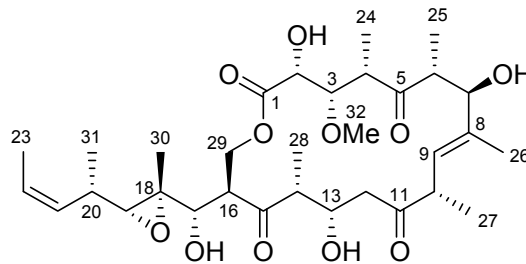
**Abbildung 1.2:** Feuerschwamm *Tedania ignis*.<sup>[8]</sup>

Beobachtet wurde eine cytotoxische Wirkung und *in vivo* Tumor-Inhibierung der Schwammextrakte, woraufhin SCHMITZ *et al.* die Zusammensetzung genauer untersuchte.<sup>[9]</sup> Durch Bioassays konnten zunächst einige dieser Verbindungen aus Fraktionen dieser Extrakte identifiziert werden. Neben dem bereits bekannten Epiloliolid (1) konnte auch das bisher unbekannte Atisan-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ -diol (2) isoliert werden (Abbildung 1.3). Beide Verbindungen zeigten im Essay an einer KB-Zelllinie mit einer effektiven Dosis 50 (ED<sub>50</sub>) von jeweils 21  $\mu$ g/ml schwache cytotoxische Aktivität. Eine weitere Klasse von Substanzen aus *Tedania ignis* stellen die Diketopiperazine 3-5 dar. Diese sich von der Aminosäure L-Prolin ableitenden Strukturen waren zum Zeitpunkt der Publikation von F. J. SCHMITZ 1983 bereits aus Pflanzen und Pilzkulturen bekannt.<sup>[10,11]</sup>



**Abbildung 1.3:** Sekundärmetabolite aus *Tedania ignis*.

Durch weiteres biologisches Screening der Extrakte aus *Tedania ignis* wurde ebenfalls von der Arbeitsgruppe um SCHMITZ *et al.* aus ca. 20 kg des Schwammes 2 mg einer sehr stark cytotoxischen Verbindung isoliert. Das heutzutage unter dem Namen (+)-Tedanolid (6) bekannte 18-gliedrige Polyketid weist mit einem ED<sub>50</sub> von 0.25 ng/ml gegenüber einer Zellkultur des Nasopharynx-Carcinoms eine sehr hohe Cytotoxizität auf, ebenso besteht eine sehr hohe *in vitro*-Aktivität von 0.016 ng/ml gegen lymphatische Leukämie (Abbildung 1.4).<sup>[12]</sup>

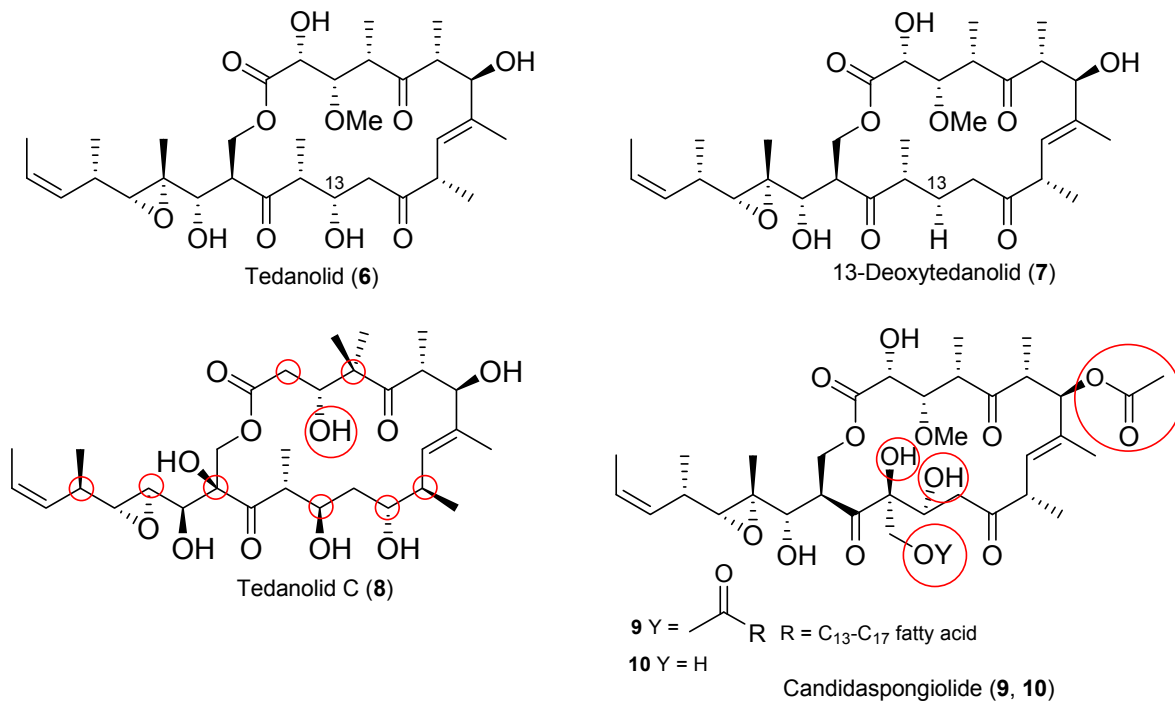
Abbildung 1.4: (+)-Tedanolid (**6**).

#### 1.1.4 Die Tedanolide

Tedanolid (**6**) wurde von der Arbeitsgruppe um SCHMITZ *et al.* aus dem karibischen Feuerschwamm *Tedania Ignis* isoliert und im Jahr 1984 publiziert.<sup>[12]</sup> Die Strukturaufklärung dieses kompetitiven Inhibitors renaler Nerven Aktivität (ERNA) erfolgte über Röntgendiffraktometrie und NMR.

Tedanolid (**6**) ist aus einer gemischten Acetat-Propionat-Biosynthese entstanden,<sup>[13]</sup> wobei Acetat ausschließlich an C1/2 und C11/12 eingebaut wurde, woraus eine hohe Funktionalisierung des Kohlenstoff-Grundgerüsts resultiert. Die strukturellen Besonderheiten dieses Naturstoffes **6** sind das 18-gliedrige Macrolacton, vier labile Aldoluntereinheiten und eine Seitenkette, welche eine C18/19-Epoxidfunktion trägt (Abbildung 1.5). Zudem ist Tedanolid (und Strukturverwandte) das bisher einzige bekannte Polyketid, dessen Macrocyclisierung über eine primäre Hydroxygruppe stattgefunden hat.

Insgesamt sind heutzutage fünf Mitglieder der Tedanolid Familie bekannt. Im Jahre 1991 konnte die Arbeitsgruppe von FUSETANI mit 13-Deoxytedanolid (**7**) ein mit **6** sehr eng verwandtes Macrolacton aus dem japanischen Schwamm *Mycale adhaerens* (purple scallop sponge) isolieren.<sup>[14]</sup> Die Struktur von **7** unterscheidet sich von **6** nur durch das Fehlen der Hydroxygruppe an C13 (Abbildung 1.5). Diese Tatsache legt die Vermutung nahe, dass es sich um Sekundärmetabolite eines symbiotisch lebenden Bakteriums handelt, das beide geographisch weit voneinander entfernt wachsenden Schwämme besiedelt. Die biologische Aktivität von 13-Deoxytedanolid (**7**) ist der von Tedanolid (**6**) sehr ähnlich (IC<sub>50</sub>: 0.064 ng/ml gegenüber der P338-Zelllinie des murinen Leukämie-Virus).<sup>[15]</sup>



**Abbildung 1.5:** Die Vertreter der Tedanolid-Familie **6-10**.

Im Jahr 2006 wurde von der Arbeitsgruppe um IRELAND *et al.* ein weiterer Vertreter der Tedanolid-Familie aus *Ircinia sponge* (auch bekannt als stinky sponge) in Papua Neu Guinea isoliert.<sup>[16]</sup> Diese Verbindung trägt den Namen Tedanolid C (**8**) und weist hohe *in vitro* Cytotoxizität mit einem IC<sub>50</sub> von 57 ng/ml gegenüber Zellen der Linie HCT-116 auf (Abbildung 1.5).<sup>[16, 17]</sup> Tedanolid C (**8**) unterscheidet sich in seinem Methylierungs- und Oxygenierungsmuster signifikant von seinen zwei Vorgängern. Strukturelle Gemeinsamkeiten sind auch hier das 18-gliedrige Macrolacton, welches über einen primären Alkohol verbrückt ist und das C18/19 Epoxid.

Zwei weitere Vertreter der Tedanolid-Familie stellen die Candidaspongiolide (**9** und **10**) dar (Abbildung 1.5). Sie wurden 2007 von der Arbeitsgruppe MCKEE *et al.* aus *Candidaspongia* (Great Barrier Reef, Australien) isoliert.<sup>[17]</sup> Die Candidaspongiolide (**9** und **10**) sind ebenfalls stark cytotoxische Verbindungen (GI<sub>50</sub> von 14 ng/ml für **9** und 42 ng/ml für **10** gegen NCI 60-Tumor Zelllinien). Vom strukturellen Standpunkt aus betrachtet, unterscheiden sich die Candidaspongiolide ebenfalls von den Tedanoliden. Wie aus Abbildung 1.5 zu erkennen ist, liegt bei **9** und **10** anderes Substitutions- und Oxygenierungsmuster vor. Augenmerk fällt bei

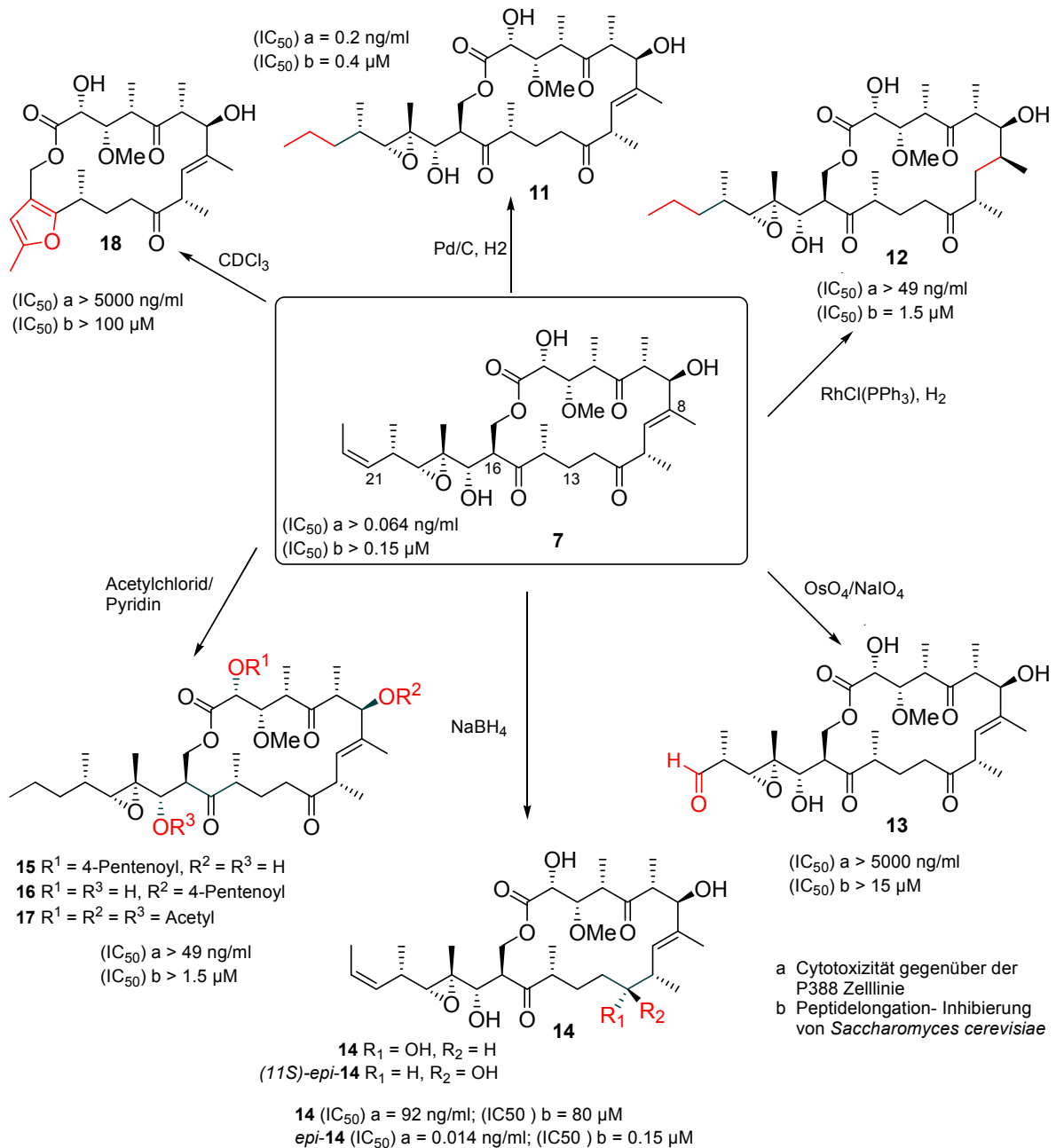
Candidaspongiolid (**9**) auf die Substitution durch verschiedene Fettsäuren an C15, welche vermutlich abgespalten werden, bevor das biologische Target erreicht wird.

#### 1.1.5 Struktur-Aktivitätsbeziehungen von 13-Deoxytedanolid

Die bisher umfangreichsten Studien zur biologischen Aktivität der Tedanolide (**6-10**) konnten durch die Arbeitsgruppe von FUSETANI *et al.* für 13-Deoxytedanolid (**7**) vorgenommen werden.<sup>[18]</sup> Der Grund hierfür ist die größere Menge an Substanz, die durch Isolierung zur Verfügung stand. Aus einer Anzahl gesammelter Schwämme konnten durch Bioessay-kontrollierte fraktionierte Trennung 105 mg (Ausbeute:  $5.5 \cdot 10^{-3}\%$  des Feuchtgewichtes) des Toxins **7** gewonnen werden. Aus 20 kg *Tedania Ignis*, hingegen, konnten lediglich 2 mg Tedanolid (**6**) isoliert werden ( $10^{-4}\%$  des Trockengewichts).

Durch gezielte chemische Umsetzungen und Abbaureaktionen wie z. B. das Hydrieren der Doppelbindungen (**11**, **12**), Reduktion des Ketons an C11 (**14** und *epi-14*), Acetylierung der sekundären Alkohole (**15-17**) und oxidativer Spaltung des C21/22 Olefins (**13**), standen FUSETANI *et al.* insgesamt zehn Derivate 13-Deoxytedanolids (**7**) zur Verfügung, welche hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht werden konnten (Schema 1.1).<sup>[18]</sup>





**Schema 1.1:** SAR-Studien an 13-Deoxytedanolid (**7**) von FUSETANI *et al.*

Wie aus den Daten entnommen werden kann (Schema 1.1), stellt die hydrophobe Seitenkette 13-Deoxytedanolids (**7**) einen signifikanten Faktor für die biologische Aktivität dar. Die Verkürzung dieser Seitenkette mittels oxidativer Spaltung zu Aldehyd **13** oder das komplette Fehlen wie bei Furan **18** führen zu einem vollständigen Verlust der Aktivität.

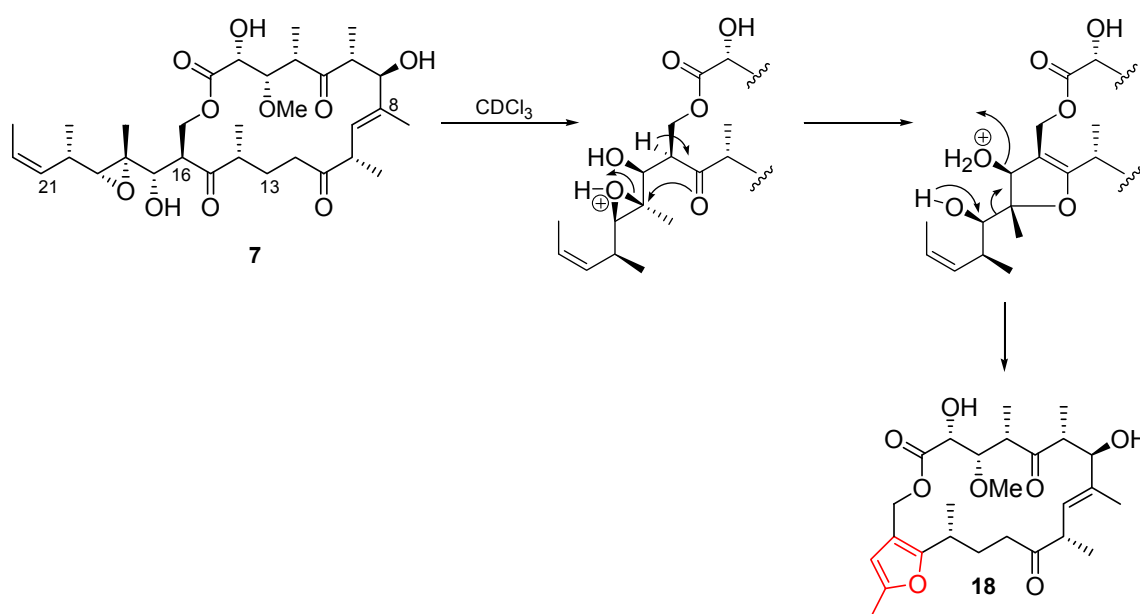
Wird ausschließlich das C21/22 Olefin hydriert, so bleibt die Aktivität weitgehend erhalten. Erfolgt jedoch auch zusätzlich die Hydrierung der C8/9 Doppelbindung, bedeutet dies einen erheblichen Aktivitätsverlust (Faktor  $> 7.5 \cdot 10^2$ ). Aufgrund dessen

wird angenommen, dass die Konformation des Macrocyclus **12** in diesem Fall nicht genügend stabilisiert wird, bzw. sogar eine andere Vorzugskonformation des Macrocyclus eingenommen wird.

Die Acetylierung einer der Hydroxygruppen an C2 (**15**) oder C7 bedeutet nur eine jeweils geringe Verminderung der biologischen Aktivität. Im Gegensatz dazu lässt die Aktivität um einen Faktor größer  $7 \cdot 10^3$  nach, wenn beide Hydroxygruppen acetyliert sind (**16**).

Die Reduktion der Carbonylgruppe an C11 zur Alkoholfunktion führt nicht zwingend zum Verlust der biologischen Aktivität. In diesem Fall scheint die räumliche Orientierung des Sauerstoffes einen wichtigen Faktor darzustellen. Durch die Reduktion zum (11*S*)-Hydroxy *epi*-**14** bleibt die Inhibierung der Polypeptidelongation erhalten, wobei es sogar zu einer Erhöhung der Cytotoxizität im Vergleich zu 13-Deoxytedanolid (**7**) kommt. Die Reduktion der Carbonylgruppe an C11 zu (11*R*)-Hydroxy-**14** führt hingegen zu einer Verminderung der biologischen Aktivität um den Faktor  $1.4 \cdot 10^3$ .

Die Bedeutung des C18-C19 Epoxids für die biologische Aktivität konnte zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht geklärt werden. Versuche das Epoxid unter Erhalt der C13-C23 Seitenkette durch Umsetzung des Naturstoffs **7** mit Chloroform zu entfernen, führten durch Umlagerung zu Furan **18** und damit zum vollständigen Verlust der Aktivität. Der vorgeschlagene Mechanismus der Furanbildung ist im folgenden Schema 1.2 dargestellt.

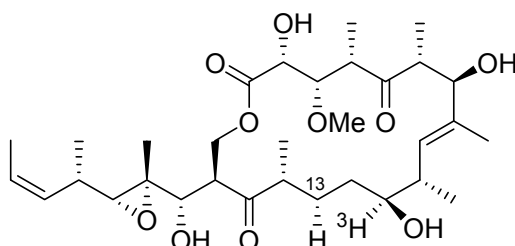


**Schema 1.2:** Vorgeschlagener Mechanismus der Furanbildung.

### 1.1.6 Die 60S ribosomale Untereinheit - das Target der Tedanolide

Anfängliche Untersuchungen der biologischen Aktivität der Tedanolide (**6-10**) ergaben für alle Vertreter hohe Cytotoxizität im pico- bis nanomolaren Bereich. Zusätzliche Studien zeigten die Akkumulation von Zellen. Die Arbeitsgruppe um IRELAND beschrieb im Jahr 2006 ein durch Tedanolid C (**8**) verursachtes Anhalten des Zellzykluses und Akkumulation der Zellen in der S-Phase der Mitose nach einer 24 stündigen Behandlung bei einer Konzentration von 0.2  $\mu\text{g/ml}$  von **8**.<sup>[12,16]</sup>

Im Jahre 2005 wurde die Wirkungsweise der fünf Macrocyclen (**6-10**) stellvertretend an zwei radioaktiv markierten Derivaten (**19**, *epi-19*) von 13-Deoxytedanolid (**7**) durch FUSETANI *et al.* detaillierter aufgeklärt (Abbildung 1.6).<sup>[15]</sup> Die Darstellung der Verbindungen **19** und *epi-19* wurde durch den Umsatz von **7** mit [ $^3\text{H}$ ]-Natriumborhydrid erreicht.



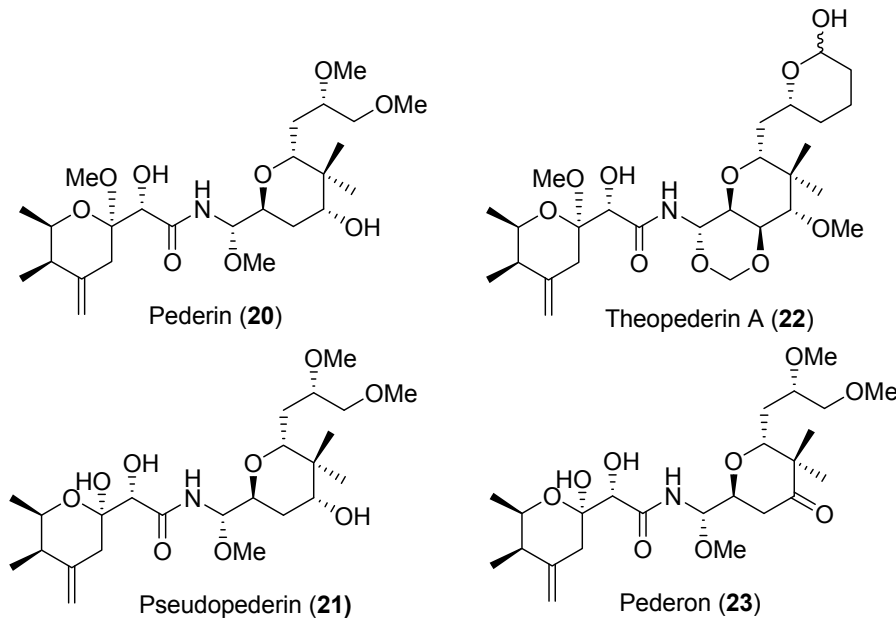
**Abbildung 1.6:** Radioaktiv markiertes Derivat [ $11\text{-}^3\text{H}$ ]-( $11\text{S}$ )-13-Deoxydihydrotedanolid (**19**).

Anhand der Bindungseigenschaften von [ $11\text{-}^3\text{H}$ ]-( $11\text{S}$ )-13-Deoxydihydrotedanolid (**19**) an ein Hefezell-Lysat (*Saccharomyces cerevisiae*) konnte die 60S ribosomale Untereinheit als Target von 13-Deoxytedanolid (**7**) identifiziert werden. Fraktionierung des bindenden Proteins ließ erkennen, dass das  $^3\text{H}$ -markierte **19** sehr stark, sowohl an das 80S Ribosom als auch an die 60S ribosomale Untereinheit bindet. Mit der 40S ribosomalen Untereinheit findet hingegen keine Bindung statt. In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung inhibiert 13-Deoxytedanolid (**7**) effizient die Proteinsynthese. Somit stellen 13-Deoxytedanolid (**7**) und seine Strukturverwandten (**6**, **8-10**) die ersten bekannten Macrolide dar, welche eine Peptidelongation durch direkte Bindung an das eukaryontische Ribosom inhibieren. Andere macrocyclische Antibiotika wie z. B. die Erythromycine binden ausschließlich

an prokaryotische Ribosome. Für die Tedanolide ließe sich daher vermuten, dass die Ringgröße der Macrocyclen (18-gliedrig vs. 14-gliedrig) für diese komplementären Bindungseigenschaften verantwortlich ist.

Weitere Studien von FUSETANI *et al.* zur Bindung der Radioliganden **19** bzw. *epi-19* ließen erkennen, dass für das 80S Ribosom eine Bindungsstelle mit hoher Affinität und eine Bindungsstelle mit geringer Affinität besteht, wohingegen für das 60S Ribosom ausschließlich eine Bindungsstelle mit hoher Affinität vorliegt. Das Vorhandensein dieser hohen Affinität ließ FUSETANI *et al.* vermuten, dass es zwischen dem Ribosom und dem Macrolid **7** zu der Ausbildung einer kovalenten Bindung kommt, an der das Epoxid der Seitenkette der Tedanolide maßgeblich beteiligt ist. Diese Vermutungen sind jedoch nicht bewiesen worden, da sowohl die aus diesem Bindungssassay extrahierten ribosomalen RNA als auch ribosomale Proteine keine Radioaktivität vorgewiesen haben.

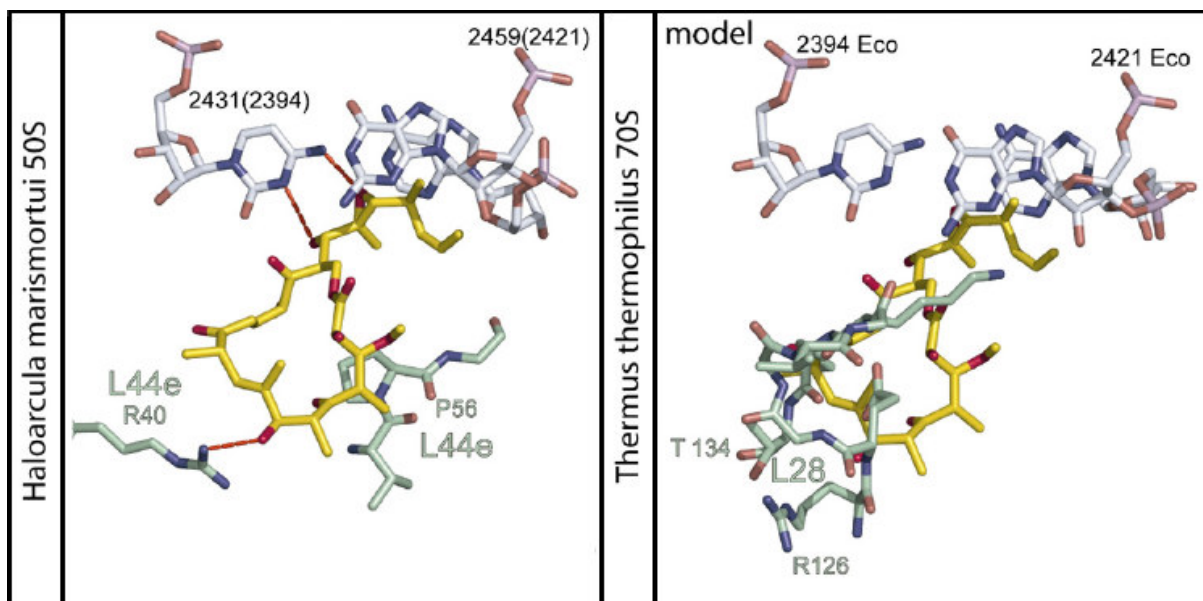
Nach Identifizierung des 60S Ribosoms als Target von **19** bzw. *epi-19* wurden durch kompetitive Bindungssassays Versuche unternommen, die genaue Bindungsstelle am Ribosom zu konkretisieren. Als Vergleichsantibiotika dienten hierzu ribosomale Antibiotika wie Translokations- und Peptidyltransferaseinhibitoren. Typische Peptidyltransferaseinhibitoren wie z. B. Puromycin und Anisomycin, die eine zum Zentrum der Transferase benachbarte Bindungsstelle besitzen, hinderten das Binden der Radioliganden **19** und *epi-19* an das Ribosom nicht. Bei der Untersuchung der Translokationsinhibitoren stellte sich jedoch heraus, dass Pederin (**20**), welches 1953 aus dem Käfer *Paederus Fuscipes* isoliert wurde,<sup>[19]</sup> und einige strukturverwandte Cytotoxine wie z. B. Pseudopederin (**21**), Theopederin A (**22**) und Pederon (**23**) die Bindung des Radioliganden an die 60S ribosomale Untereinheit stören. Daraus lässt sich folgern, dass sich diese Cytotoxine (**20-23**) und die Tedanolide (**6-10**) eine noch unbekannte Bindungsstelle des 60S Ribosoms teilen. Strukturell unterscheiden sich diese jedoch signifikant von den Tedanoliden (Abbildung 1.7).



**Abbildung 1.7:** Pederin (20) und strukturverwandte Toxine.

2007 wurde von der Arbeitsgruppe MOORE *et al.* zusätzlich die Bindungsstelle 13-Deoxytedanolids (7) an der 50S ribosomalen Untereinheit von *Haloarcula marismortui* bestimmt.<sup>[20]</sup> Elektronendichteaufzeichnungen, welche sich von kristallographischen Daten ableiteten, veranschaulichten die Bindung des Naturstoffes 7 an der E-Seite dieser ribosomalen Untereinheit. Die Auflösung dieser Messungen war jedoch zu gering, um genaue Aussagen über die Konformation von 7 selbst treffen zu können.

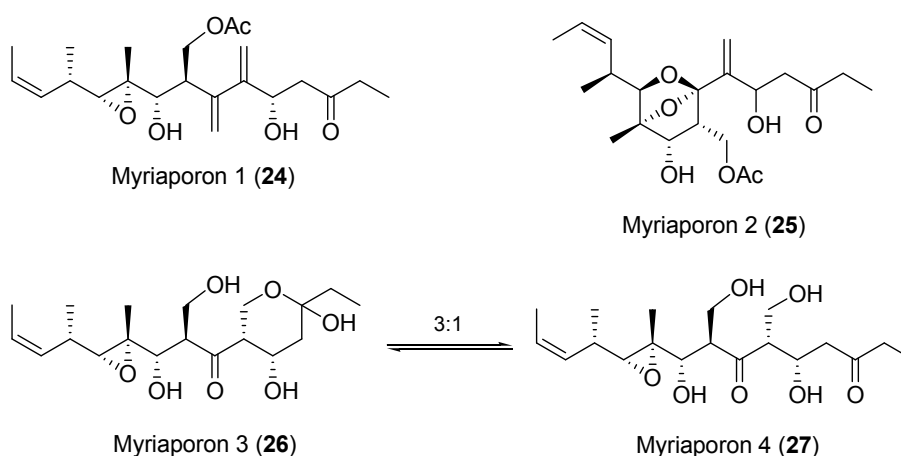
Zwischen der Hydroxygruppe an C17 (und dem C18/19 Epoxid) und der Base des Ribosoms C2431(2394) liegt eine Wasserstoffbrückenbindung vor (Abbildung 1.8). Diese Base bildet wiederum eine Wasserstoffbrückenbindung mit der freien tRNA aus. Demzufolge scheint 13-Deoxytedanolid (7) die Proteinsynthese durch kompetitives Binden an der E-Seite mit der freigesetzten tRNA zu inhibieren. Zusätzlich füllt das Macrolacton 7 perfekt die E-Seite aus und zeigt hydrophobische Wechselwirkungen mit der 23S rRNA und dem ribosomalen Protein L44e, welches in archaischen und eukaryotischen Ribosomen vorliegt. Im Gegensatz dazu weist das eubakterielle Ribosom das ribosomale Protein L28 anstatt L44e auf. Homologes Modeling der 70S ribosomalen Untereinheit von *Thermus thermophilus* mit 13-Deoxytedanolid (7) zeigten eine Überlappung des 28L Proteins (grau) und des Naturstoffes (gelb) (Abbildung 1.8). Dies erklärt die Selektivität für Eukaryonten und vermutlich Archaea-Bakterien.



**Abbildung 1.8:** Wechselwirkungen von **7** (gelb) mit der E-Seite der großen ribosomalen Untereinheit von *Hal. marismortui*; rRNA (grau), Protein L44a (grün).

### 1.1.7 Die Myriaporone – C10/23 Ausschnitte aus der Tedanolid-Struktur

Die Naturstoffklasse der Myriaporone (**24-27**) wurde 1995 von der Arbeitsgruppe um RINEHART *et al.* aus dem Moostierchen *Myriapora truncata* (auch bekannt als Trugkoralle) im westlichen Mittelmeer isoliert (Schema 1.3).<sup>[21]</sup>



**Schema 1.3:** Die Myriaporone 1 (**24**) bis 4 (**27**).

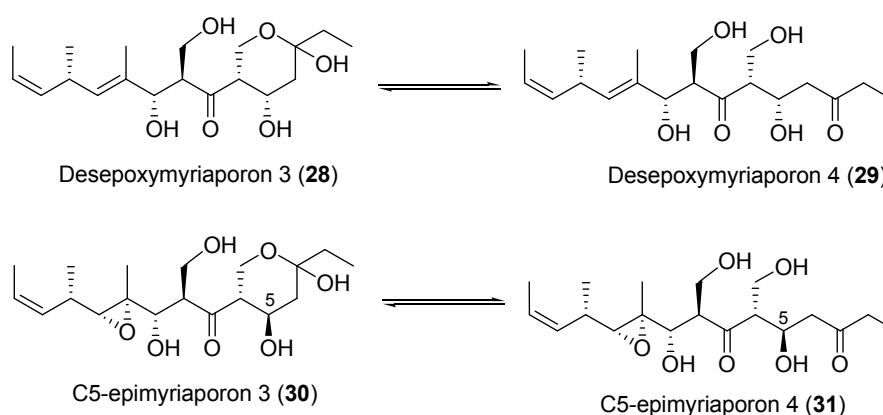
Die Myriaporone (**24-27**) repräsentieren eine Klasse hoch cytotoxischer Verbindungen. Die biologisch aktivsten Naturstoffe stellen hierbei Myriaporon 3 (**26**) und

Myriaporon 4 (**27**) dar, welche infolge der Labilität des Hemiketals in einem dynamischen Equilibrium vorliegen. Ursprünglich wurde der  $IC_{50}$  von **26** und **27** mit 100 ng/ml gegenüber der L-1210-Zelllinie des murinen Leukämie-Virus bestimmt. Zusätzlich zeigten Cytofluorometrieexperimente, wie bei den Tedanoliden, die Akkumulation von Zellen in der S-Phase der Mitose.

Vom strukturellen Standpunkt betrachtet, repräsentieren Myriaporon 3 und 4 (**26/27**) den C10/C23 Teilausschnitt Tedanolids (**6**). Aufgrund dessen wird angenommen, dass die Myriaporone natürlich vorkommende Analoga der Tedanolide sind, welche ausschließlich aus dem vermutlich für die biologische Aktivität verantwortlichen Teil der Tedanolide bestehen. Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstützt, dass die Moostierchen der Spezies *Myriapora truncata* in ähnlicher Weise von Mikroorganismen besiedelt werden.

2004 gelangen den Arbeitsgruppen von TAYLOR *et al.* und CUEVAS *et al.* zeitgleich die ersten Totalsynthesen der Myriaporone.<sup>[22,23]</sup> Durch diesen synthetischen Zugang bot sich die Möglichkeit zur Durchführung von Struktur-Aktivitäts-Studien. Um die Struktur der Myriaporone 3/4 (**26**, **27**) und Gemeinsamkeiten im biologischen Verhalten mit den Tedanolide (**6-10**) näher zu untersuchen, synthetisierte die Arbeitsgruppe von TAYLOR *et al.* zwei Generationen von Analoga.<sup>[24]</sup>

Die Untersuchung der Analoga zeigte, dass das C18/19 Epoxid von signifikanter Bedeutung für die biologische Wirkung dieser Naturstoffe (**26**, **27**) ist. Liegt stattdessen das C18/19 Olefin vor, so sinkt die Aktivität um den Faktor  $10^3$ . Dies erschien bemerkenswert, da die Bindung von 13-Deoxytedanolid (**7**) als auch von Myriaporon 3/4 (**26**, **27**) an die 60S ribosomale Untereinheit reversibel ist und das Epoxid somit keine Quelle einer kovalenten Bindung darstellt (Schema 1.4).



**Schema 1.4:** Myriaporon Analoga der ersten Generation (**28-31**).

Der Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR Spektren der epoxidierten und nicht-epoxidierten Verbindungen in Deuteriochloroform zeigte, dass das Fehlen der Epoxidfunktion einen enormen Einfluss auf die globale Konformation ausübt. Diese Konformationsänderung wird als Grund für die stark verminderte biologische Aktivität angesehen.

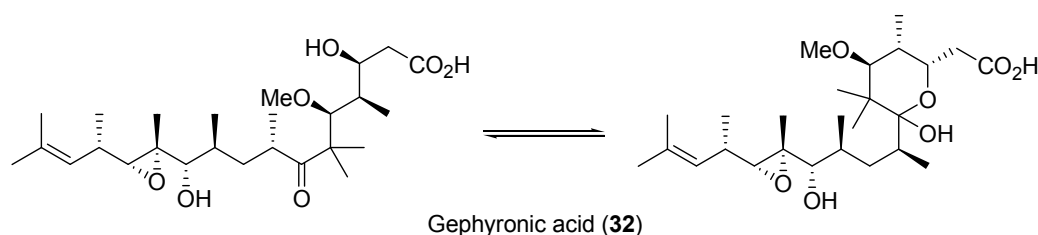
Der Einfluss der C13 Hydroxygruppe, welche 13-Deoxytedanolid (**7**) fehlt, konnte untersucht werden (bei den Myriaporonen als C5 bezeichnet). Die Stereochemie an diesem Kohlenstoffatom erwies sich hierbei als ein wichtiger Faktor für die Konformation. Bei Verbindungen *epi*-**30** und *epi*-**31** kam es daher ebenfalls zu einem signifikanten Aktivitätsverlust. Die C14 Hydroxymethylgruppe ist bei den Tedanoliden durch eine Methylgruppe ersetzt. Durch ihren Einfluss liegen  $\frac{3}{4}$  von Myriaporon 4 (**27**) in der cyclischen Halbacetalform vor. Kann diese nicht gebildet werden, so kommt es wiederum zu einer stark verminderten Aktivität.

Die Myriaporone (**24-27**) sind eine Klasse sehr potenter Naturstoffe. Durch das Fehlen der nördlichen Hemisphäre ist die biologische Aktivität gegenüber den Tedanoliden (**6-10**) reduziert, jedoch immer noch stark ausgeprägt. Diese Tatsache lässt vermuten, dass die biologische Wirkung der Tedanolide (**6-10**) hauptsächlich durch die südliche Hemisphäre bedingt ist, während die nördliche Hemisphäre eine untergeordnete Rolle einnimmt. Funktion der nördlichen Hemisphäre der Tedanolide könnte z. B. die Stabilisierung der Ringkonformation sein.



### 1.1.8 Gephyronic acid – ein pharmakophorer Linker zweier Naturstoffklassen

Gephyronic acid (**32**) wurde 1995 von HÖFLE und REICHENBACH aus dem Myxobacterium *Archangium gephyra* isoliert.<sup>[25]</sup> Es handelt sich hierbei um eine aliphatische Säure, welche zur Bildung eines Hemiacetals neigt. Vom strukturellen Standpunkt betrachtet, weist Gephyronic acid (**32**) Merkmale der Tedanolide (**6-10**) und der Myriaporone (**24-27**) auf (Schema 1.5).

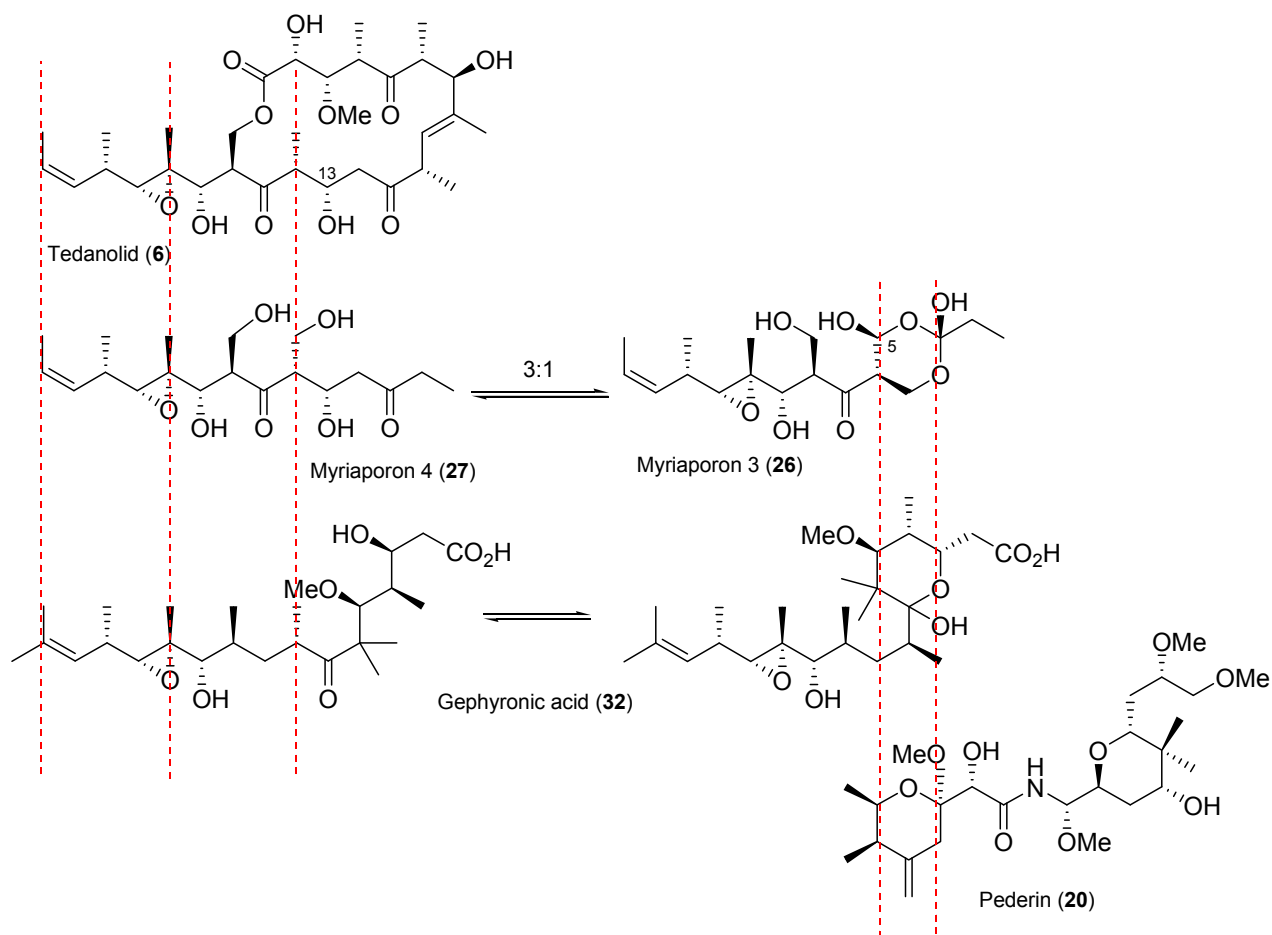


**Schema 1.5:** Gephyronic acid (**32**).

Die relative Konformation dieser Säure **32** wurde von TAYLOR *et al.* mittels NOE-Experimenten und Vergleich mit den spektroskopischen Daten der Myriaporone (**24-27**) und Tedanolide (**6-10**) aufgeklärt. Bestätigung dieser Struktur soll über die Totalsynthese dieses Naturstoffes **32** erfolgen.<sup>[26]</sup>

Das zwischen der cyclischen und acyclischen Form existierende Gleichgewicht weist Parallelen zu den Myriaporonen (**24-27**) auf. In diesem Fall ist das Hemiacetal jedoch stabil, so dass die cyclische und acyclische Form voneinander getrennt werden können. Vom biologischen Standpunkt betrachtet, erweisen sich die geschlossene und offenkettige Form von Gephyronic acid (**32**) als gleich aktiv. Beide Formen inhibieren das Wachstum von Hefe und Schimmelpilzen mit einem MIC von 1-25 µg/ml und weisen hohe Cytotoxizität gegenüber der Zelllinie HeLa (ATCC CCL2) des menschlichen Gebärmutterhals-Karzinoms (IC<sub>50</sub> 10 ng/ml) auf. Ebenso wie die Tedanolide (**6-10**) und die Myriaporone inhibiert Gephyronic acid (**32**) die Proteinsynthese der eukaryotischen Zelle. Somit stellt dieser Naturstoff **32** das erste aus Myxobakterien isolierte Antibiotikum dar, welches zudem einen Inhibitor der eukaryotischen Proteinsynthese ist.

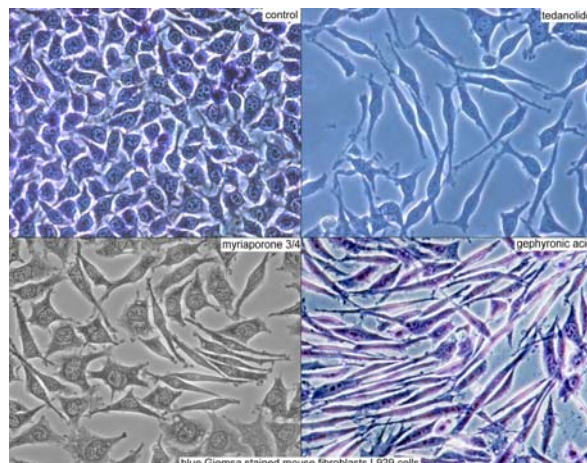
In Schema 1.6 sind die bisher beschriebenen Naturstoffe dargestellt. Die C8-C17 Teilstruktur von Gephyronic acid (**32**) gleicht dem Teil von C5-C15 der Myriaporone 3/4 (**26**, **27**) und demzufolge auch dem C13-C23 Segment von Tedanolid (**6**). Die C2-C8 Teilstruktur von Gephyronic acid (**32**) in der cyclischen Form gleicht hingegen dem Pyran von Pederin (**20**) und dem Hemiketal von Myriaporon 4 (**27**). Diese strukturellen Gemeinsamkeiten legen die Vermutung nahe, dass es sich bei Gephyronic acid (**32**) um den pharmakophoren Linker zwischen den zwei Klassen von Naturstoffen handelt.



**Schema 1.6:** Struktureller Vergleich zwischen den beschriebenen Naturstoffen.<sup>[24]</sup>

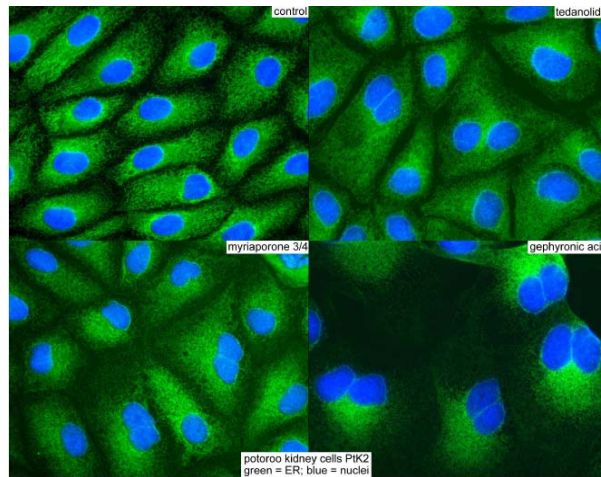
### 1.1.7 Der gemeinsame Phänotyp der diskutierten Naturstoffklassen

Für die Tedanolide (**6-10**), die Myriaporone (**24-27**), Gephyronic acid (**32**) und die Pederine (**20-23**) wird ein gemeinsamer Pharmakophor postuliert. Um diese Hypothese zu belegen wurden Tedanolid (**6**), Myriaporon 3/4 (**26, 27**) und Gephyronic acid (**32**) im Auftrag des Arbeitskreises TAYLOR *et al.* am Helmholtz-Institut für Infektionsforschung gegen zwei verschiedene Arten von Zellen getestet.<sup>[24]</sup> Der, durch den jeweiligen Naturstoff, erzeugte Phänotyp wurde mit den anderen Verbindungen verglichen. Abbildung 1.9 zeigt die Effekte der zuvor genannten Naturstoffe auf L929 Mausfibroblasten im Vergleich mit einem Kontrollexperiment. Die Zellen wurden mit der jeweiligen Verbindung inkubiert, mit Methanol-Aceton (1:1) fixiert und mit blauem Giemsa angefärbt. Es zeigte sich, dass Tedanolid (**6**), Myriaporon 3/4 (**26, 27**) und Gephyronic acid (**32**) denselben Phänotyp aufweisen: schmale bipolare Zellen, die relativ parallel zueinander ausgerichtet sind.



**Abbildung 1.9:** **6, 26, 27** und **32** mit L929 Mausfibroblasten inkubiert und Giemsa gefärbt.<sup>[24]</sup>

Die oben genannten Naturstoffe wurden in einem weiteren Experiment gegen Potoroo Nierenzellen PtK2 getestet (Abbildung 1.10). Die Enoyl Reduktase (ER) wurde durch den Einsatz eines Antikörpers gegen GRP-90 gelabelt, ein in der ER (grün) lokalisiertes Protein und der Kern wurde mit DAPI (dieses Färbemittel fluoresziert blau unter UV-Licht, wenn es an die DNA gebunden ist) gefärbt.



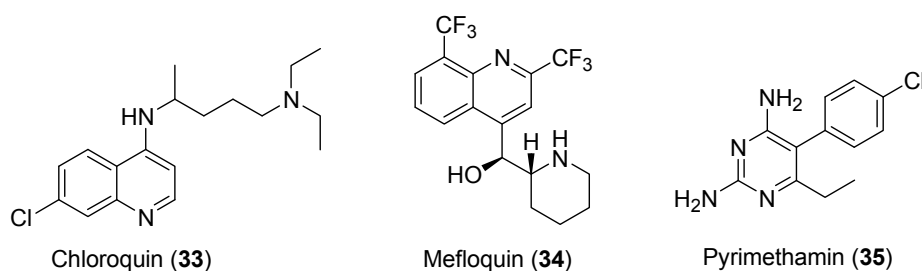
**Abbildung 1.10:** 6, 26, 27 u. 32 mit Potoroo Nierenzellen PtK2 mit GRP-90 u. DAPI gefärbt.

Bei allen drei Naturstoffen trat eine Verdopplung des Zellkerns auf. Die resultierenden Phänotypen weisen eine Inhibierung der Cytokinese von PtK2 auf.

## 1.2 Malaria - eine Infektionskrankheit ausgelöst durch den Parasit *Plasmodium*

Bei Malaria (*ital.*: Mal'aria, „schlechte Luft“) handelt es sich um eine endemische Tropenkrankheit, die von Parasiten (Sporozoen) der Gattung *Plasmodium* ausgelöst wird.<sup>[5]</sup> Als Überträger dieser Krankheit dient die blutsaugende Stechmücke der Gattung *Anopheles*.

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts werden jedes Jahr ca. 300 Millionen Menschen in den Tropen infiziert. Für etwa zwei Millionen endet der Verlauf dieser Krankheit tödlich. Durch infizierte Reisende oder importierte infektiöse *Anopheles*-Mücken kommt es auch in Europa zu Malariaerkrankungen. In Deutschland sind es etwa 1000 Fälle jährlich, zwei Prozent davon mit Todesfolge. In den 60er Jahren wurde die Verbreitung der Malaria durch den Einsatz von Insektiziden stark zurückgedrängt. Diese Chemikalien (z. B. DDT) dezimierten die Population der *Anopheles*-Mücken. Zusätzlich schränkte der Einsatz von Medikamenten zum Abtöten der Parasiten im Menschen das Ausmaß dieser Krankheit ein (Abbildung 1.11). Die Vermehrung von Resistenzen sowohl der Mücke als auch der *Plasmodium*-Arten gegen Insektizide und Medikamente bewirkten in den letzten 40 Jahren einen starken Wiederanstieg von Malaria Erkrankungen.<sup>[27]</sup>

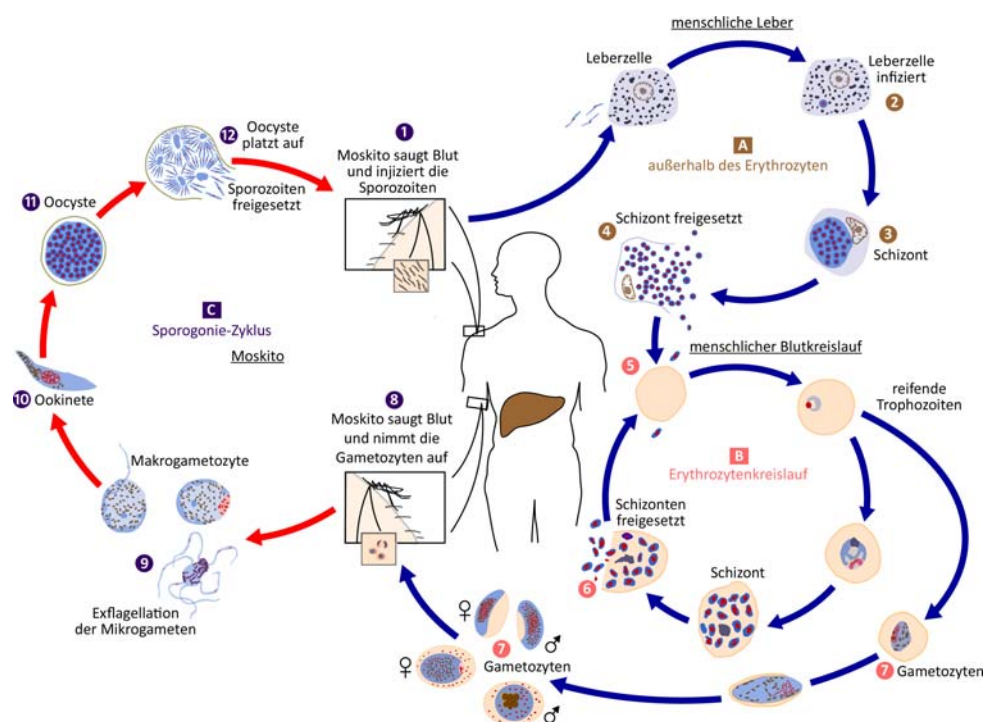


**Abbildung 1.11:** Malaria-Wirkstoffe Chloroquin (33), Mefloquin (34) u. Pyrimethamin (35).

Bislang gelten vier verschiedene Spezies des Parasiten *Plasmodium* als humanpathogen: *Plasmodium falciparum*, -*vivax*, -*ovale* und -*malariae*. Hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufes und ihrer geographischen Verbreitung unterscheiden sie sich erheblich, wobei *Plasmodium falciparum* den klinisch bedeutsamsten und gefährlichsten Erreger darstellt. Generell sind die Symptome der Malaria hohes,

wiederkehrendes bis periodisches Fieber und Schüttelfrost, Beschwerden des Magen-Darm-Trakts und Krämpfe.

Der Lebenszyklus des Malariaerregers *Plasmodium* ist in zwei Phasen unterteilt, die durch den Vollzug eines Wirtswechsels gekennzeichnet sind. Die ungeschlechtliche Phase, die sog. *Schizogonie*, findet im Zwischenwirt, dem Menschen, statt. Die geschlechtliche Phase, *Sporogonie*, findet hingegen in der weiblichen Stechmücke statt, die als Endwirt dient. Während des Stichs einer infizierten weiblichen *Anopheles*-Mücke, sondert diese mit ihrem Speichel *Sporozoiten* ab (Schema 1.7, (1)). Der Blutstrom trägt diese bis zur Leber, wo sie in die Zellen eindringen (2) und dort durch Zellteilungen zu einem vielkernigen *Schizonten* heranreifen (3). Dieses Entwicklungsstadium wird als *präerythrozytäres* Stadium bezeichnet. Hierbei findet eine Teilung statt, bei der mehrere Zehntausend *Merozoiten* entstehen. Der *Schizont* zerfällt, wodurch die *Merozoiten* in die Blutbahn gelangen (4). Diese befallen nun die *Erythrozyten* (5). Im Inneren der *Erythrozyten* reifen die *Merozoiten* zu *Trophozoiten* heran, in welchen es erneut zur *Schizogonie* (Blutschizogonie) kommt (6), wobei sich wieder *Merozoiten* bilden. Diese befallen dann weitere *Erythrozyten*. Der Zerfall der *Erythrozyten* erfolgt synchron und ist durch die periodischen Fieberanfälle gekennzeichnet. Eine geringe Anzahl der *Merozoiten* entwickelt sich auch zu Vorstufen der Geschlechtsform des Parasits, den *Gametozyten* (7). Die männlichen *Gametozyten* werden *Mikro-* und die weiblichen *Makrogametozyten* genannt.



**Schema 1.7:** Der Malariazyklus im Menschen und in der Mücke.<sup>[5]</sup>

Nimmt eine weibliche *Anopheles*-Mücke das Blut von einem mit Malaria infizierten Menschen auf, so werden von ihr auch die *Gametozyten* aufgenommen (8). Im Darm der Mücke entwickeln sich diese dann zu geschlechtsreifen *Makro-* und *Mikrogameten* (9). Sie vereinigen sich zu einer Zygote, die sich daraufhin in eine bewegliche *Ookinete* umwandelt (10). Diese dringt in das Darmgewebe der Mücke ein und haftet sich als *Oozyste* an die Basalmembran des Mitteldarmepithels (11). In der *Oozyste* bilden sich zahlreiche *Sporozoiten*, die beim Zerplatzen der *Oozyste* freigesetzt werden und sich im Speichel der Mücke ansammeln (12). Saugt die Mücke nun erneut Blut, werden die Erreger auf den nächsten Menschen übertragen (1).

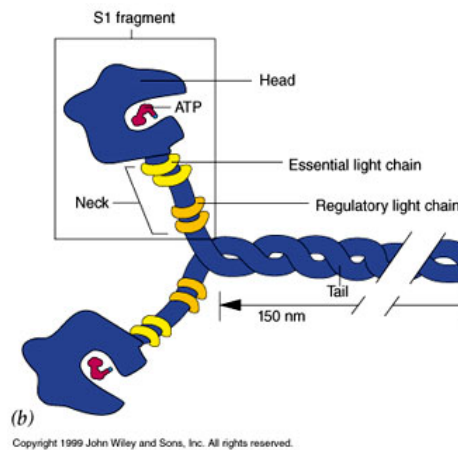
### 1.2.2 Bewegung - Interaktion des Motorproteins Myosin mit Aktin

Der Begriff Myosin bezeichnet eine Familie von Motorproteinen in eukaryotischen Zellen. Myosin ist als wesentlicher Bestandteil im Muskel an der Umwandlung von chemischer Energie in Kraft und Bewegung beteiligt. Zusätzlich ist es in Kooperation mit anderen Motorproteinen am intrazellulären Transport beteiligt.

Die Familie der Myosine wird in verschiedene Klassen und Subklassen unterteilt. In Muskelfasern vorkommendes Myosin gehört zu der Klasse II, welche auch als die der konventionellen Myosine bezeichnet wird. Alle Myosine anderer Klassen werden als unkonventionell benannt.

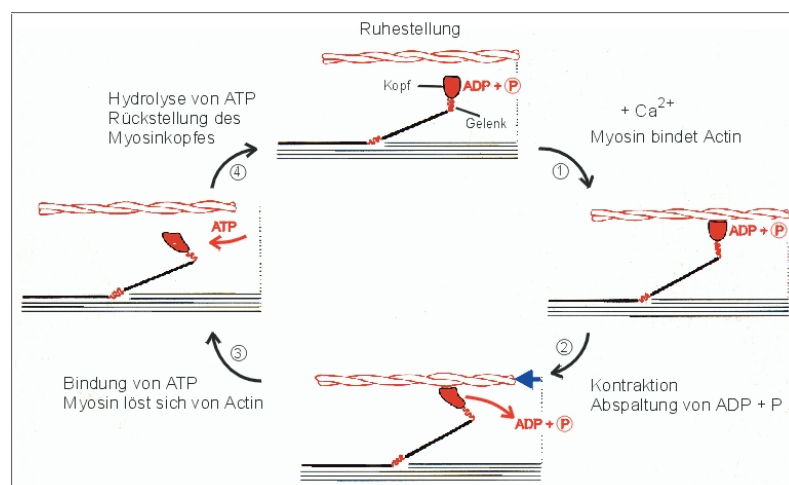
Strukturell betrachtet besteht funktionales Myosin aus mehreren Aminosäureketten (Abbildung 1.12); einer sog. schweren Kette (heavy chain), sowie einer variierenden Zahl von leichten Ketten (light chains). Die schweren Ketten besitzen eine konservierte Kopfdomäne, die die katalytischen ATPase-Eigenschaften vereinigt und aus diesem Grund auch als Motordomäne bezeichnet wird. An die Kopfdomäne schließt sich die Halsregion an, welche je nach Klasse des Myosins eine unterschiedliche Anzahl von Bindedomänen für leichte Ketten (Light Chain Binding Domain, LCBP) aufweist. Die Funktion der leichten Ketten kann rein strukturell sein (essentielle leichte Kette) oder zur Aktivität der Motordomäne beitragen (regulatorische leichte Kette). Die darauf folgende Schwanzregion ist klassenspezifisch aufgebaut. Dieser Bereich weist die größten Unterschiede

zwischen verschiedenen Myosinen auf. Er enthält oft unterschiedliche Proteininteraktionsdomänen, an die sich die zu transportierende Fracht anschließen kann. Bei konventionellen Myosine tendiert die Schwanzregion zusätzlich Bildung von Filamenten.



**Abbildung 1.12:** Struktureller Aufbau von Myosin.<sup>[28]</sup>

Durch Interaktion von Myosin und Aktin kommt es zu Muskelbewegungen. Aktin ist ein Strukturprotein, das in allen eukaryotischen Zellen vorkommt und Bestandteil des Zytoskeletts darstellt. In der Zelle bildet Aktin dynamische Filamente. Diese stellen einen zentralen Bestandteil des Kontraktionsapparats der Muskeln dar. Schema 1.7 zeigt die Bewegung anhand des konventionellen Myosins II. Hierbei werden die Aktin- und Myosinfilamente ineinander geschoben. Die Bewegung erfolgt stets gerichtet, da sich Myosin auf dem Aktinfilament nur in eine Richtung bewegen kann. In der Regel läuft Myosin in Richtung des Plus-Endes des Aktinfilaments.



**Schema 1.8:** Kraftentfaltung im Sarkomer.<sup>[29]</sup>

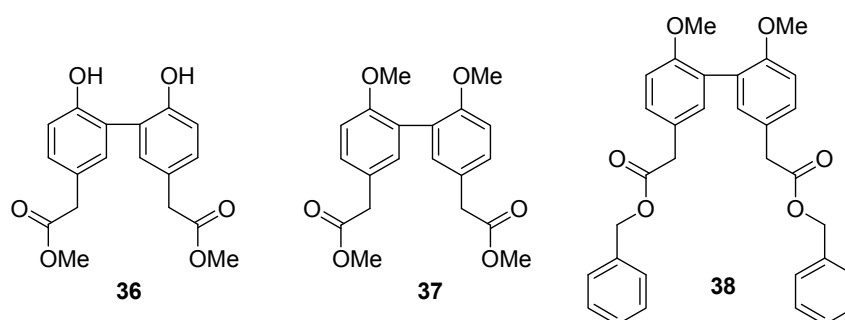


In Ruhe, bei niedrigen  $\text{Ca}^{2+}$ , liegen Myosin und Aktin voneinander getrennt vor. ADP ist an den Myosinkopf gebunden. Kommt es zu einem Anstieg der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration, bindet der Myosinkopf an ein Aktinfilament (1), spaltet ADP ab und führt eine Bewegung aus, die das Aktinfilament um ca. 20 nm in Richtung des Sarkomers hin verschiebt (2). Da sich die Myosinköpfe am anderen Ende desselben Filaments in die entgegengesetzte Richtung bewegen, resultiert daraus eine Verkürzung des Sarkomers. Nach vollendeter Bewegung bindet der Myosinkopf ATP, woraufhin er sich vom Aktin löst (3), das ATP hydrolysiert und die dabei freiwerdende Energie zur Rückstellung des Kopfes in die Ausgangsposition verwendet (4).

### 1.2.3. *ortho*-Biphenyle als gezielte *Pf*-Myosin A Inhibitoren

Die Invasion der Malaria-Sporozoiten in die *Hepatozyten* und in die menschlichen *Erythrozyten* geschieht ebenfalls durch das Gleiten von Myosinen entlang von Aktinfilamenten. Für den Parasiten *Plasmodium falciparum* sind durch Studien des Genoms bis heute sechs verschiedene Arten *Plasmodium falciparum*-Myosin bekannt. Diese werden als *Pf*-Myosin A bis *Pf*-Myosin F bezeichnet.<sup>[30]</sup>

Die Biphenyle **36-38** stellen potentielle Therapeutika zur Bekämpfung von Malaria dar (Abbildung 1.13). Diese Leitstrukturen **36-38** sollen als Myosin-Inhibitoren zur allosterischen Hemmung speziell gegen den Erreger *Plasmodium falciparum*, bzw. *Pf*-Myosin A, wirken.



**Abbildung 1.13:** Biphenyle **36-38**.

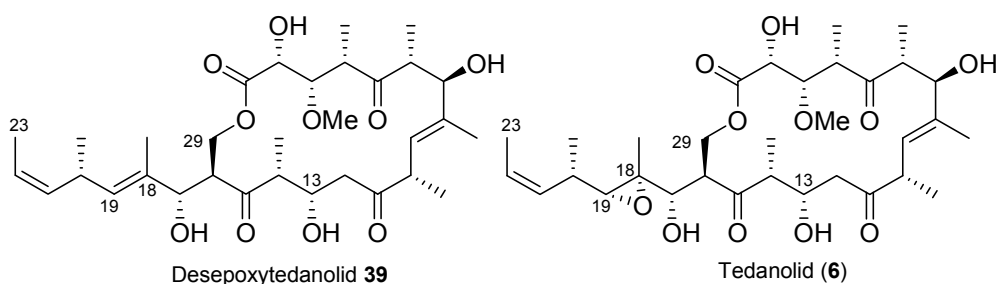
Das Design der Leitstrukturen **36-38** erfolgte von der Arbeitsgruppe MANSTEIN *et al.* mittels „comparative modeling“.<sup>[31]</sup>

Die Grundlage für solche struktur-basierte Entwicklungen bilden die Strukturen der Zielproteine. Da die Struktur des Klasse-14 Myosins aus *Plasmodium falciparum* *Pf*-Myosin A bis heute noch nicht aufgeklärt werden konnte, die Aminosäuresequenz jedoch bekannt ist, wurden Modelle des *Pf*-Myosin A auf Basis bekannter homologer Proteinstrukturen erstellt. Unter Verwendung des Programms *Modeller* wurden zwanzig dreidimensionale Modelle des Zielproteins erstellt und evaluiert. Durch Vergleich des erzeugten Modells mit den Röntgenstrukturen von *Dictyostelium discoideum* *Dd*-Myosin II im Komplex mit allosterischen Effektoren, konnten im *Pf*-Myosin A Modell potentielle allosterische Bindungstaschen identifiziert werden. Durch *in silico* Methoden konnten diese Eigenschaften weiter untersucht werden. Biphenyl **38** (BIP3) zeigte gegenüber *Pf*-Myosin A eine Bindungsaffinität von  $\Delta G_{\text{berechnet}} = -10,13$  kcal/mol und wurde aufgrund dessen als geeignete Leitstruktur ausgewählt.

## 2. Aufgabenstellung

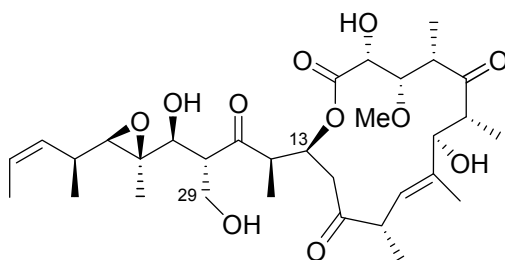
Strukturmodifikationen eines Naturstoffes geben Aufschluss über sog. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und sind von hoher Bedeutung für die Identifikation neuer Wirkstoffe.

Zu Beginn dieser Dissertation lagen erste Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Naturstoffklasse der Tedanole<sup>[18]</sup> vor, jedoch war die Bedeutung des Epoxids für die pharmakologische Aktivität dieser Macrolide bis zu diesem Zeitpunkt ungeklärt. Ein Ziel dieser Dissertation war deshalb die Synthese des sogenannten Desepoxytedanolids **39**, das sich von Tedanolid (**6**) ausschließlich durch das Fehlen des C18/19 Epoxids unterscheidet (Abbildung 2.1). Anschließende Studien zur biologischen Aktivität dieses Derivats **39** sollten die Bedeutung des Epoxids von Tedanolid (**6**) klären.



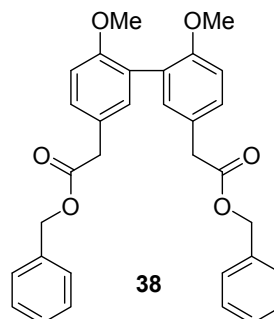
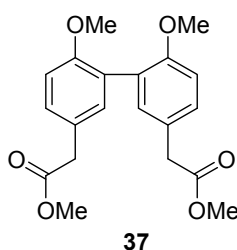
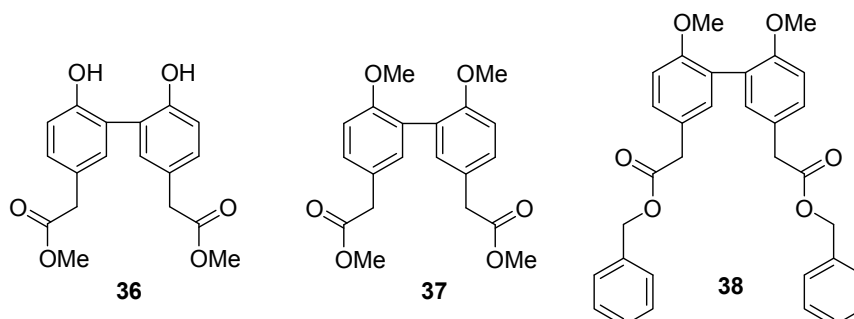
**Abbildung 2.1:** Desepoxytedanolid **39** als synthetisches Ziel und Tedanolid (**6**).

In einem zweiten Teil dieser Dissertation sollte der Aufbau eines Derivats von Tedanolid (**6**) erfolgen, dass sich durch die Größe des Macrocyclus von Naturstoff **6** unterscheidet. Die Synthese dieses 14-gliedrigen Macrocyclus **40** war dabei aus demselben Vorläufer wie Desepoxytedanolid **39** vorgesehen, allerdings sollte die Cyclisierung nicht wie bei dem 18-gliedrigen Macrolacton **39** über die C29 Hydroxygruppe sondern über die C13-Hydroxygruppe erfolgen (Abbildung 2.2).



**Abbildung 2.2:** Das 14-gliedrige Macrolacton **40**.

In einem zweiten Projekt in Kooperation mit der Arbeitsgruppe MANSTEIN *et al.* sollte für die durch „*comparative modeling*“ erstellten Biphenyle **36-38** ein flexibler synthetischer Zugang entwickelt werden (Abbildung 2.3).



**Abbildung 2.3:** Bisphenyle **36-38**.

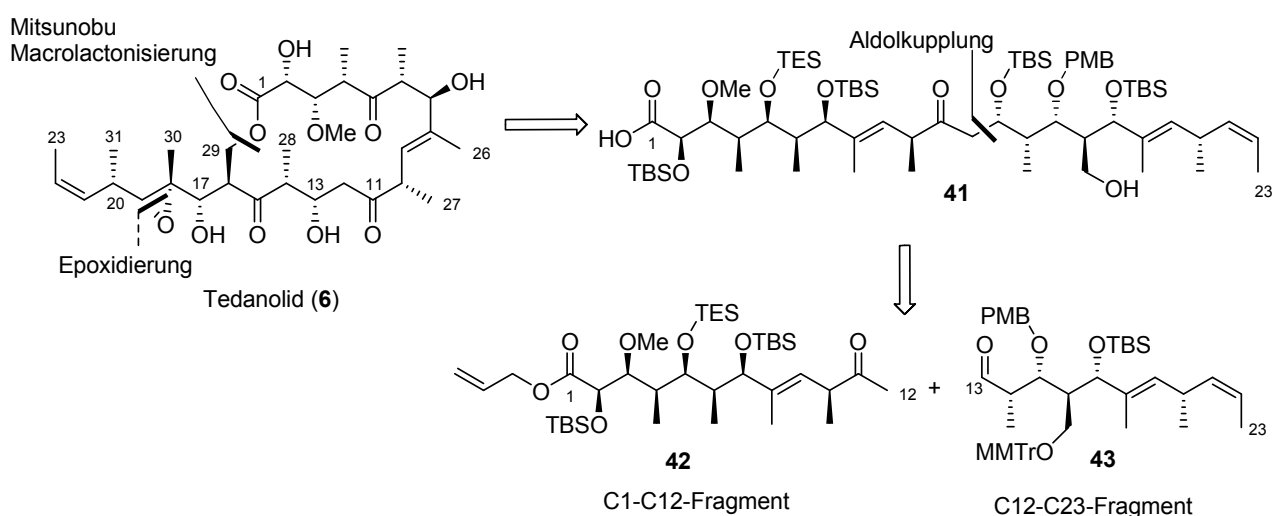
Die Bisphenyle **36-38** stellen potentielle Therapeutika zur Bekämpfung von Malaria dar. Diese Leitstrukturen **36-38** sollen als Myosin-Inhibitoren zur allosterischen Hemmung speziell gegen den Erreger *Plasmodium falciparum*, bzw. *Pf*-Myosin A, wirken.

### 3. Bisherige Synthetische Arbeiten

Die Naturstoffklasse der Tedanolide stellt aufgrund ihrer komplexen Struktur und ihren biologischen Eigenschaften ein interessantes totalsynthetisches Ziel dar. Zum heutigen Zeitpunkt sind eine Vielzahl von Fragmentsynthesen und Totalsynthesen von 13-Deoxytedanolid (**7**) und Tedanolid (**6**) bekannt.<sup>[32,44-46]</sup> Für Tedanolid C (**8**) und die Candidaspongiolide (**9**, **10**) sind hingegen noch keine synthetischen Arbeiten veröffentlicht. In diesem Kapitel werden ausschließlich totalsynthetische Zugänge zu diesen Naturstoffen (**6**, **7**) diskutiert.

#### 3.1 Die Totalsynthese von Tedanolid nach KALESSE

Im Jahr 2006 wurde die erste Totalsynthese von Tedanolid (**6**) in unserem Arbeitskreis durch die Arbeiten von HABFELD, EHRLICH und EGGERT fertiggestellt.<sup>[32]</sup> Die Retrosynthese ist in Schema 3.1 dargestellt.



**Schema 3.1:** Retrosynthese von Tedanolid (**6**) nach KALESSE *et al.*

Die retrosynthetischen Überlegungen gingen von einer späten Einführung des C18/19 Epoxids aus, um Probleme durch eine nucleophile oder säurebedingte Öffnung dieser Funktion zu vermeiden. Der 18-gliedrige Macrocyclus wurde ausgehend von *seco*-Säure **41** unter Anwendung des Mitsunobu-Protokolls<sup>[33]</sup> geschlossen. Zur Vermeidung von Retro-Aldol-Prozessen wurden die Carbonylgruppen an C5 und C15 als geschützte Alkohole mitgeführt und am Ende der

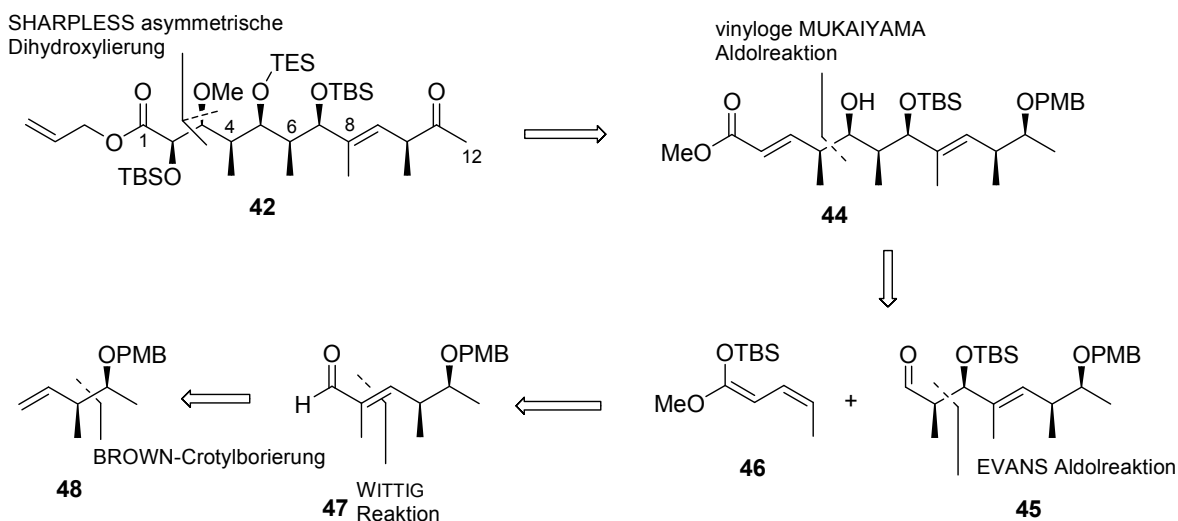
Synthese oxidiert. Lactonvorläufer **41** war durch Aldoladdition von Methylketon **42** (C1-C12 Fragment) und Aldehyd **43** (C13-C23 Fragment) zugänglich.

### 3.1.1 Synthese des C1-C12 Methylketons

Von HAßFELD und EGGERT ist eine Synthese des C1-C12 Methylketons **42** sowie weiterführende Studien zur Aldolkupplung und Macrolactonisierung von **42** mit einem Modellaldehyd veröffentlicht wurden.<sup>[34,35]</sup>

Den Schlüsselschritt der Synthese des C1-C12 Fragments **42** stellte eine vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion<sup>[36]</sup> dar, die die Verlängerung des Kohlenstoffgrundgerüsts um vier Atome in einem Reaktionsschritt ermöglichte.

In Schema 3.2 ist die Retrosynthese von Methylketon **42** dargestellt: Aldehyd **47** war durch BROWN-Crotylborierung<sup>[37]</sup> mit Acetaldehyd und anschließender Sequenz aus Ozonolyse und *E*-selektiver WITTIG-Reaktion zugänglich. Durch eine Standardsequenz aus DIBAL-H-Reduktion und Oxidation des allylischen Alkohols wurde Aldehyd **45** erhalten, der anschließend in das korrelierende EVANS-Aldolprodukt überführt wurde.



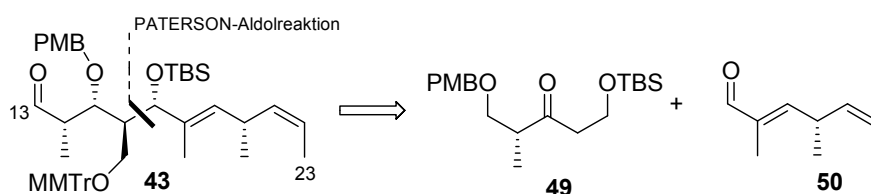
**Schema 3.2:** Retrosynthese des Methylketons **42**.

Die darauffolgende vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion etablierte die restlichen C-Atome des C1-C12-Kohlenstoffgrundgerüsts. Da das verwendete Ketenacetal **46** in diesem Fall  $\gamma$ -substituiert war, wurde gleichzeitig ein weiteres Stereozentrum an

C4 generiert. Als LEWIS-Säure hat sich Tris(pentafluorphenyl)boran (TPPB) sehr gut bewährt. Es fand fast ausschließlich eine  $\gamma$ -Addition unter Bildung des all-*syn*-Produktes **44** statt. Weitere Funktionalisierung von **44** wurde durch eine SHARPLESS-asymmetrische Dihydroxylierung<sup>[38]</sup> vorgenommen, wobei die an C2 und C3 benötigte Stereochemie generiert wurde. Die C2 Hydroxygruppe wurde im Anschluss in den TBS-Ether überführt und die C3 Hydroxygruppe methyliert. Die besten Ergebnisse wurden durch Verwendung des MEERWEIN-Salzes und 1,8-Bis-(dimethylamino)-naphthalin (Proton Sponge<sup>®</sup>) erzielt.<sup>[39]</sup> Eine Umesterung des Methylesters in den Allylester verhinderte Probleme bei der späteren Verseifung der *seco*-Säure **41**. Abschließende Schritte beinhalteten die Spaltung des PMB-Ethers und die Oxidation des C11 Alkohols zu Keton **42**.

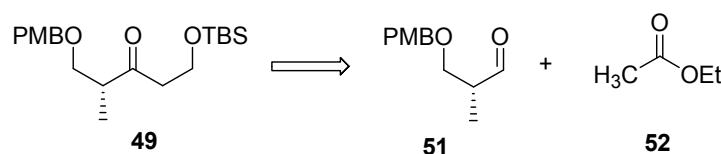
### 3.1.2 Synthese des C13-C23 Aldehyds

Von EHRLICH und EGGERT ist die Synthese des C13-C23 Aldehyds **43**, sowie die abschließenden Schritte der ersten Totalsynthese von Tedanolid (**6**) veröffentlicht worden.<sup>[32,40]</sup> Wie in Schema 3.3 zu erkennen ist, wurde Aldehyd **43** durch eine Aldolreaktion zwischen Keton **49** und dem zweifach ungesättigten Aldehyd **50** aufgebaut. Hierbei handelte es sich um eine anti-selektive PATERSON-Aldolreaktion<sup>[41]</sup>

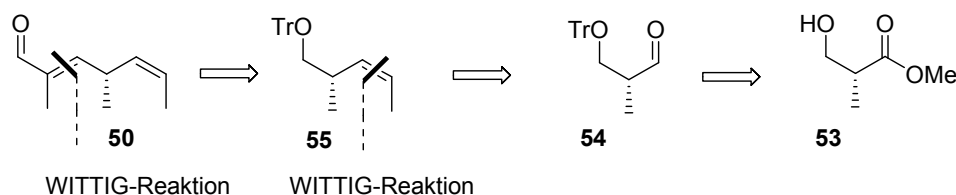


**Schema 3.3:** Retrosynthese des C13-C23 Aldehyds **43**.

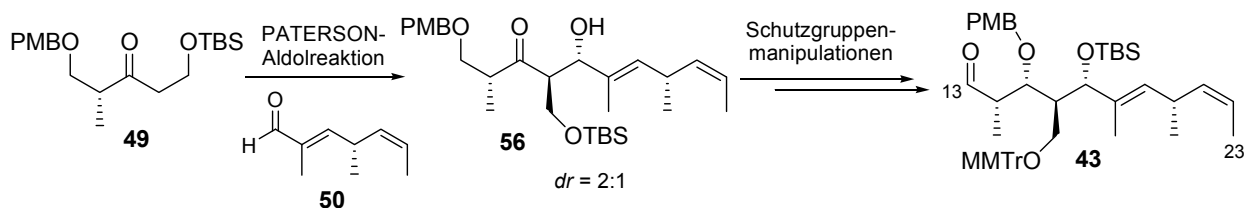
Keton **49** war in wenigen Stufen durch eine Acetat-Aldoladdition aus ROCHE-Aldehyd **51** und Essigsäureethylester **52** zugänglich (Schema 3.4).

**Schema 3.4:** Retrosynthese von Keton **49**.

Die Synthese von Aldehyd **50** ließ sich auf ROCHE-Ester (**53**) zurückführen (Schema 3.5). Nach Schützung der freien Hydroxyfunktion von Ester **53** mit Tritylchlorid und Umsetzung zum Aldehyd **54** erfolgte zunächst eine *Z*-selektive WITTIG-Reaktion unter Verwendung von Ethyltriphenylphosphoniumbromid, wodurch Olefin **55** generiert wurde. Nach Spaltung der Trityl-Schutzgruppe und Oxidation der Hydroxyfunktion zum Aldehyd folgte eine *E*-selektive WITTIG-Olefinierung mit dem stabilen Ylid Triphenylphosphoranylidenethoxycarbonylylid. Durch die Reduktion der Esterfunktion zum Alkohol und anschließender Oxidation der allylischen Alkoholfunktion wurde die Synthese von Aldehyd **50** abgeschlossen.

**Schema 3.5:** Retrosynthese des Aldehyds **50**.

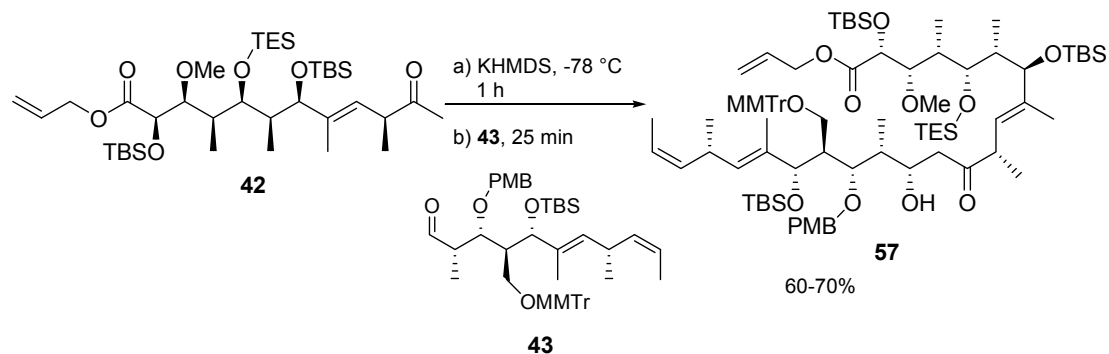
Die anschließende PATERSON-Aldolreaktion zwischen Keton **49** und Aldehyd **50** lieferte das vollständige C13-C23 Kohlenstoffgrundgerüst der Südhälfte **43** von Tedanolid. Weitere Schutzgruppenmanipulationen und Oxidation der C13-Hydroxyfunktion zum Aldehyd führten zu C13-C23 Fragment **43** (Schema 3.6).

**Schema 3.6:** Abschließende Schritte zum C13-C23 Fragment **43** von Tedanolid (**6**).



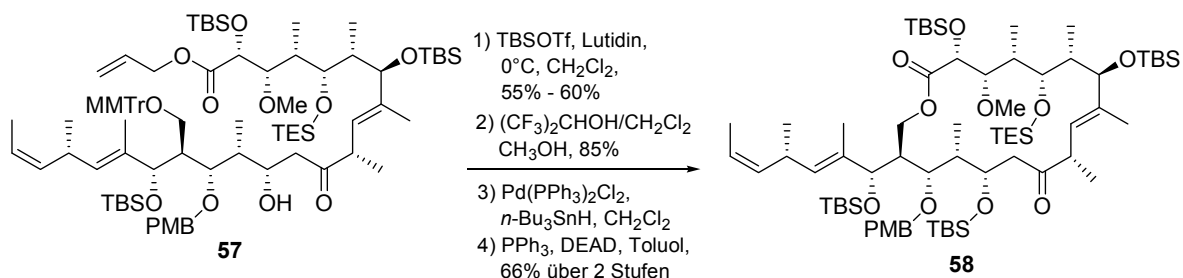
### 3.1.3 Abschluss der Totalsynthese

Die Kupplung der Fragmente **42** und **43** wurde unter den von Haßfeld optimierten Reaktionsbedingungen durchgeführt (Schema 3.7).<sup>[35]</sup>



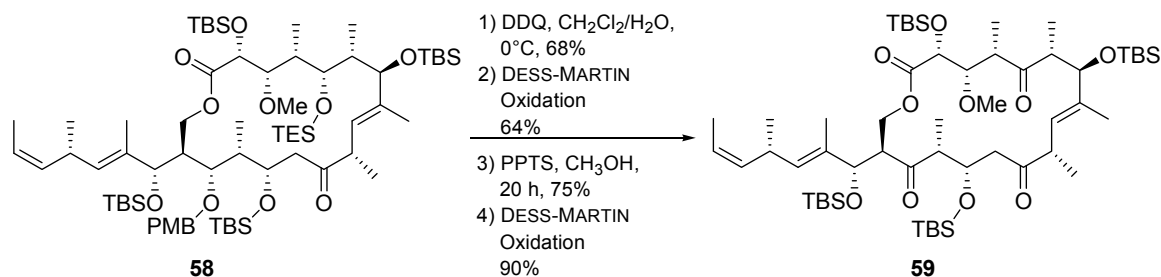
**Schema 3.7** : Kupplung der Fragmente **42** und **43** unter Haßfeld-Bedingungen.

Den nächsten Schritt auf dem Weg zur Totalsynthese stellte die Schützung der C13 Hydroxygruppe als TBS-Ether dar. Dies erwies sich als nicht-trivial, da durch milde Varianten wie z. B. Verwendung von TBS-Chlorid und Triethylamin aufgrund der vermutlich starken sterischen Abschirmung des Alkohols keine Schützung stattfand. Bei Anwendung zu harscher Methoden fanden Retroacetalreaktionen statt. Erfolg lieferte der Einsatz von TBS-Triflat und 2,6-Lutidin bei einer Temperatur von  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Anschließend erfolgte die Abspaltung der Monomethoxytrityl-Schutzgruppe mit Hexafluorisopropanol als schwacher Säure und Methanol als Abfangreagenz für das Tritylkation<sup>[42]</sup> (Schema 3.8). Die Spaltung des Allylesters wurde mit Palladium(0)-Katalyse unter Einsatz von Tri-*n*-butylzinnhydrid erreicht. Nach anschließender Mitsunobu-Lactonisierung<sup>[33]</sup> wurde das 18-Macrolacton **58** erhalten.



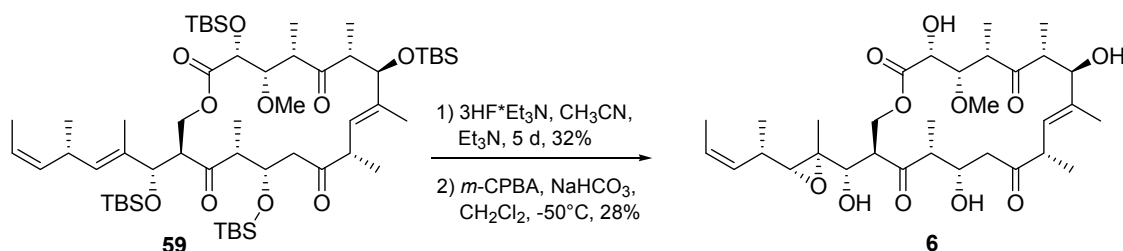
**Schema 3.8**: Synthetische Schritte bis zur Macrolactonisierung.

Im Anschluss an die Macrolactonisierung wurden der PMB-Ether und der TES-Ether nacheinander gespalten und zu Carbonylgruppen oxidiert, wodurch Triketon **59** erhalten wurde (Schema 3.9).



**Schema 3.9:** Synthese des Triketons **59**.

Die abschließenden Schritte der Totalsynthese stellten die globale TBS-Entschützung von **59** und die Epoxidierung der Seitenkette dar (Schema 3.10). Für die Entschützung hatte sich ein Komplex aus Fluorwasserstoff und Triethylamin mit Zusatz von Triethylamin bewährt, da unter diesen Bedingungen die Acidität des Fluorwasserstoffes ausreichend gepuffert war und so mögliche Retroaldolreaktionen vermieden werden konnten.



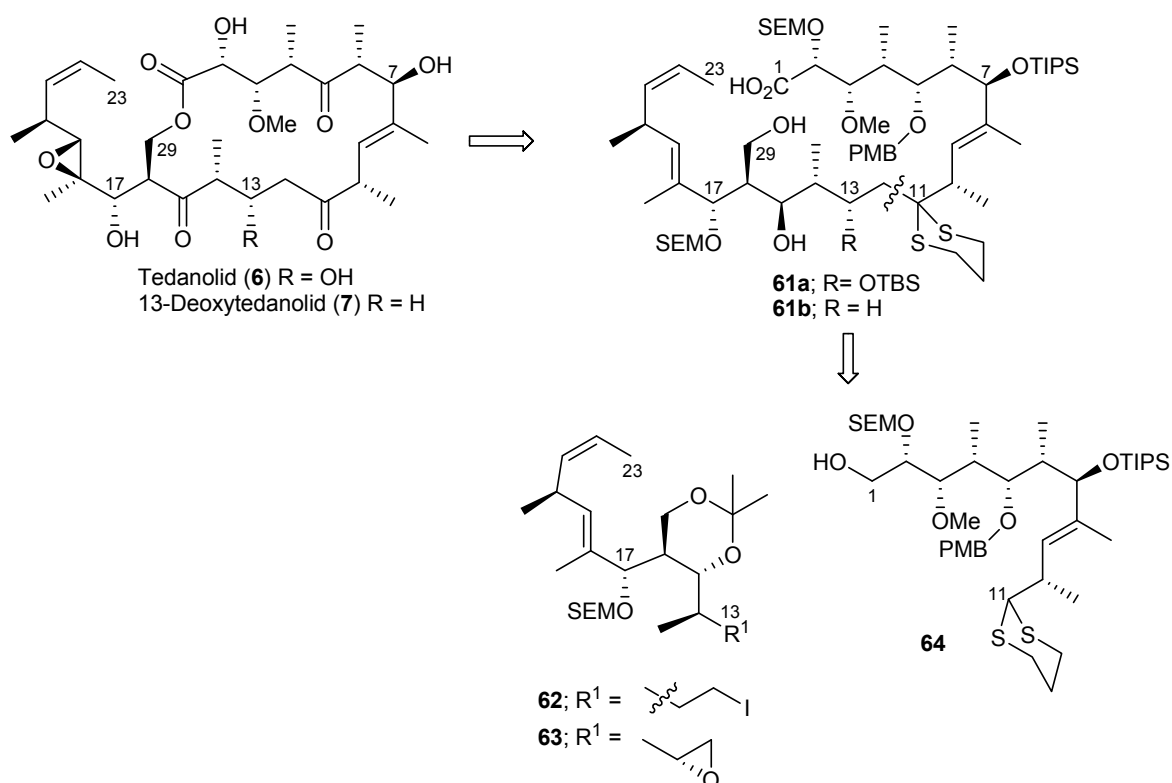
**Schema 3.10:** Abschließende Schritte der Totalsynthese von Tedanolid (**6**).

Für die Epoxidierung der Seitenkette wurde *m*-CPBA verwendet. Bei Einsatz substöchiometrischer Mengen der Persäure wurde dabei vorzugsweise die C18/19 Doppelbindung epoxidiert. Bei Zugabe weiterer Äquivalente der Persäure fand allerdings auch die Epoxidierung der allylischen C8/9 Doppelbindung statt. Die Trennung von Tedanolid (**6**) und dem Diepoxid war jedoch mit konventioneller Säulenchromatographie an Kieselgel möglich.

### 3.2 Die Totalsynthesen nach SMITH

Zu Beginn ihrer synthetischen Arbeiten sahen SMITH *et al.* eine konvergente Synthese vor, die durch einen späten, gemeinsamen Vorläufer den Zugang sowohl zu 13-Deoxytedanolid (**7**) als auch zu Tedanolid (**6**) ermöglichen sollte.<sup>[43]</sup>

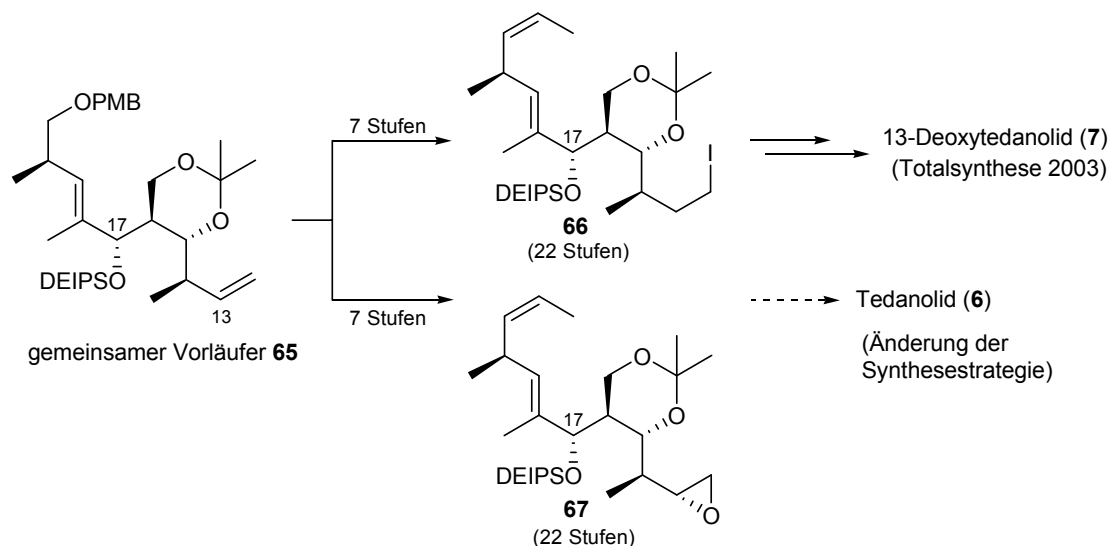
Die Retrosynthese ist in Schema 3.11 dargestellt. Die Einführung des C18/19 Epoxids war aufgrund dessen Labilität zu einem späten Zeitpunkt der Synthese geplant. Der 18-gliedrige Macrocyclus sollte für Tedanolid (**6**) ausgehend von *seco*-Säure **61a** geschlossen werden, für die Synthese 13-Deoxytedanolids (**7**) sollte hingegen *seco*-Säure **61b** verwendet werden. Ein weiterer retrosynthetischer Schnitt zwischen C11 und C12 führte zu Dithian **64**, das die nördliche Hemisphäre beider Naturstoffe darstellt. Die Südhälfte Tedanolids (**6**) entspricht Epoxid **63**, die südliche Hemisphäre von 13-Deoxytedanolid (**7**) stellt dagegen Iodid **62** dar.



**Schema 3.11:** Retrosynthese von Tedanolid (**6**) und 13-Deoxytedanolid (**7**) nach SMITH.

Das in Schema 3.12 gezeigte Olefin **65** sollte als gemeinsamer Vorläufer des Iodids **62** und des Epoxids **63** dienen. Für die Synthese von Tedanolid (**6**) stellte sich dieser Weg jedoch als ineffizient heraus, da für die Umsetzung von Olefin **65** in

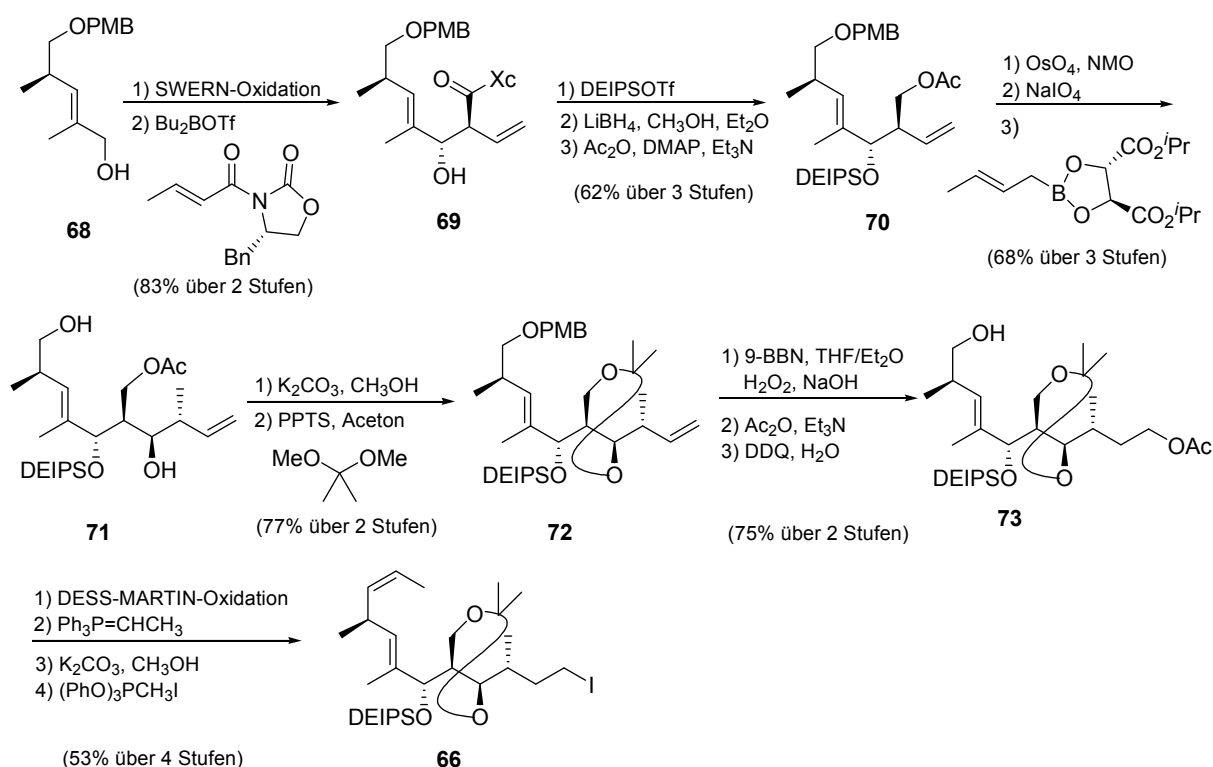
Epoxid **67** sieben synthetische Transformationen nötig waren. Deshalb wurde für die Totalsynthese von **6** zu einem späteren Zeitpunkt eine andere Strategie entwickelt, die als Route der zweiten Generation bezeichnet wurde.



**Schema 3.12:** Synthese von **66** und **67** aus dem gemeinsamen Vorläufer **65**.

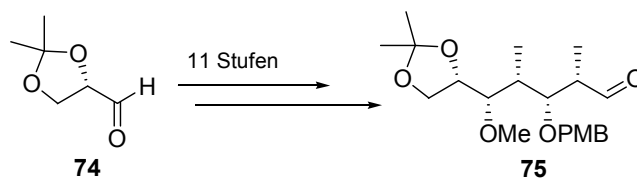
### 3.2.1 Die Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid nach SMITH

Die Synthese des Iodids **66**, das die südliche Hemisphäre 13-Deoxytedanolids (**7**) darstellt, erfolgte ausgehend von Allylalkohol **68**, der durch WITTIG-Reaktion von PMB-geschützten ROCHE-Aldehyd leicht zugänglich war (Schema 3.13). Durch eine EVANS-Aldoladdition<sup>[47]</sup> des aus **68** erhaltenen Aldehyds, wurden die Stereozentren an C16 und C17 selektiv aufgebaut. Nach Umsetzung von **69** zu Acetat **70** folgte eine Dihydroxylierung der Doppelbindung mit nachfolgender Periodatspaltung. Eine anschließende ROUSH-Crotylierung<sup>[48]</sup> führte zu Homoallylalkohol **71** der ausschließlich in der gewünschten Konfiguration gebildet wurde. Nach weiteren Schutzgruppen-Transformationen und Überführung der terminalen Doppelbindung durch Hydroborierung mit 9-BBN und oxidativer Hydrolyse in den C12-Alkohol, wurde dieser als Acetat **73** geschützt. Anschließend fand die Verlängerung des Kohlenstoffgrundgerüsts an C21 durch eine Z-selektive WITTIG-Reaktion statt. Abschließend wurde Acetat **71** verseift und der freie Alkohol mit Methyltriphenoxyphosphoniumiodid und Diisopropylethylamin zu Iodid **66** umgesetzt.



**Schema 3.13:** Synthese des Iodids **66** der ersten Generation.

Die Synthese des Dithians **64** (nördliche Hemisphäre von **6** und **7**), erfolgte ausgehend von Aldehyd **74**. Durch eine Sequenz aus 11 Stufen, deren Schlüsselschritte zwei EVANS-Aldolreaktionen darstellten, wurde zunächst Aldehyd **75** erhalten (Schema 3.14).<sup>[49]</sup>

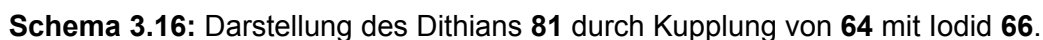


**Schema 3.14:** Synthese des Aldehyds **75** über 11 Stufen.

Aldehyd **75** wurde in folgender Reaktion mit Vinylolithium-Verbindung **77** zu Dithian **78** umgesetzt, welches das vollständige C1-C11 Kohlenstoffgrundgerüst darstellte (Schema 3.15).

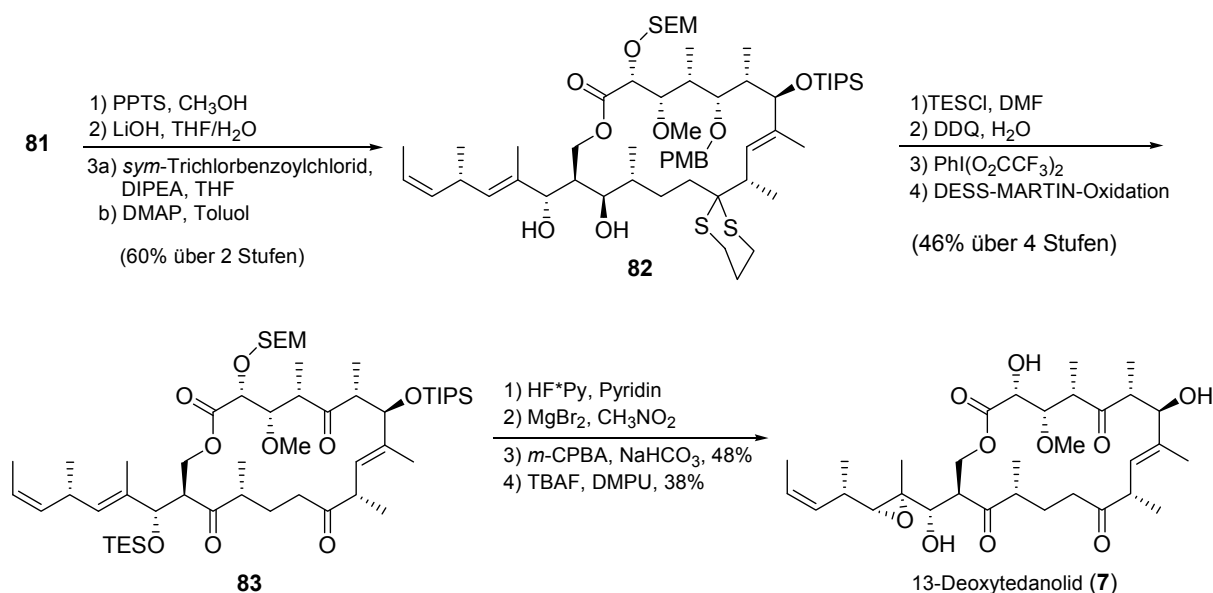


Letztendlich wurde diese Transformation durch eine PARIKH-DOERING-Oxidation<sup>[51]</sup> und anschließender, Samariumdiiodid-vermittelten EVANS-TISHCHENKO-Reduktion<sup>[50]</sup> erreicht.



Im nächsten Schritt wurden unter Säurekatalyse gleichzeitig das Acetonid und die DEIPS-Schutzgruppe entfernt (Schema 3.17). Für die darauffolgende YAMAGUCHI-Lactonisierung zu Macrolacton **82** stellte diese gleichzeitige Freisetzung der

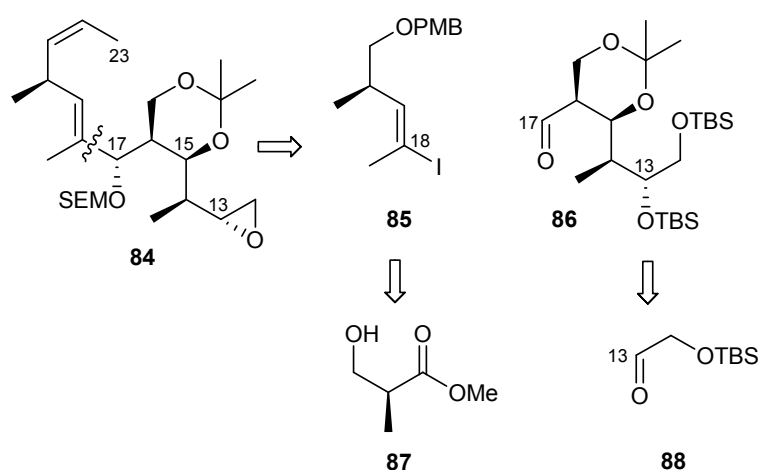
Hydroxygruppen an C15 und C17 keinen Nachteil dar, da der primäre Alkohol aufgrund der geringeren sterischen Hinderung gegenüber den sekundären Alkoholen bevorzugt acyliert wurde. Nach weiteren Schutzgruppenmanipulationen und der Oxidation der Hydroxygruppen an C6, C11 und C15 wurde das Dithian oxidativ zu **83** gespalten. Die Epoxidierung der C18/19-Doppelbindung gelang mit sehr guter facialer Stereoselektivität durch die Verwendung von *m*-CPBA und der freien C17 Hydroxygruppe als dirigierende Funktion. Die TIPS-Schutzgruppe an C9 verhinderte die Epoxidierung der C8/9-Doppelbindung. Den abschließenden Schritt der Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (**7**) stellte die Entschützung des TIPS-Ethers mit TBAF dar.



**Schema 3.17:** Abschließende Schritte der Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (**7**).

### 3.2.2 Die Totalsynthese von Tedanolid nach SMITH

2007 gelang SMITH *et al.* die Totalsynthese von Tedanolid (**6**) durch die Modifizierung ihrer in Kapitel 3.2.1 beschriebenen Route.<sup>[45]</sup> Die Synthese blieb dabei weitgehend identisch (Schema 3.11, Seite 36), jedoch kam für die Darstellung der südlichen Hemisphäre eine Synthese der zweiten Generation zum Einsatz (Schema 3.18). Anstelle des in Schema 3.11 gezeigten Epoxids **63** erfolgte die Synthese über Epoxid **84**, welches zu **63** an C15 komplementäre Stereochemie aufwies. Da die C15-Hydroxygruppe zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese zu einer Carbonylgruppe umgesetzt wurde, war die Stereochemie dieser Position unwichtig. Wie in Schema 3.18 gezeigt, stellte die Synthese der zweiten Generation einen deutlich konvergenteren Ansatz dar.

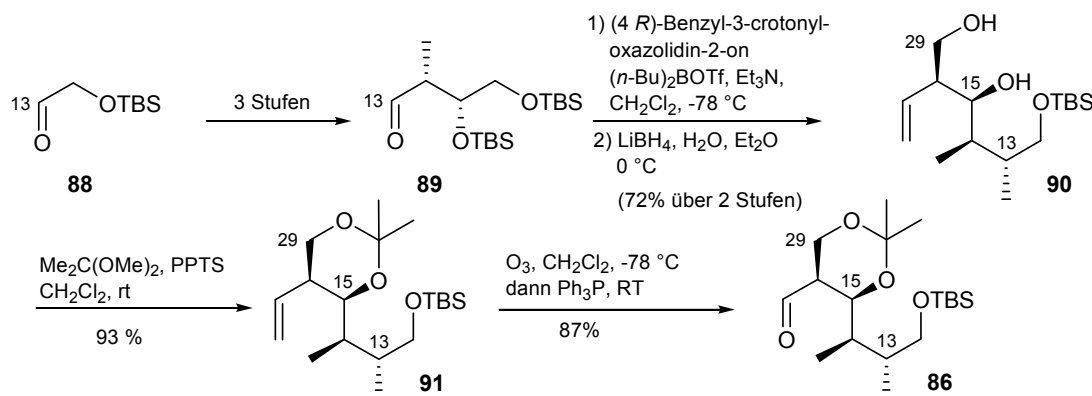


**Schema 3.18:** Retrosynthese des C13-23-Fragments **84** der zweiten Generation.

Der retrosynthetische Schnitt des Epoxids **84** erfolgte zwischen C17 und C18, so dass die Synthese von **84** auf die Kupplung zwischen Vinyljodid **85** und Aldehyd **86** zurückgeführt werden konnte. Vinyljodid **85** ließ sich ausgehend von ROCHE Ester **87** über sieben Stufen darstellen. Die Schlüsselschritte waren eine COREY-FUCHS-Reaktion<sup>[52]</sup> des aus ROCHE-Ester **87** erhaltenen Aldehyds und eine Stannylcuprierung nach PANCRAZI<sup>[53]</sup> gefolgt von einer Iodierung. Die Synthese von Aldehyd **86** ist in Schema 3.19 dargestellt. Die zwei benachbarten Stereozentren des Aldehyds **89** wurden ausgehend von **88** durch BROWN-Crotylborierung<sup>[37]</sup> gebildet. Eine darauf folgende *syn*-EVANS-Aldolkondensation mit anschließender reduktiver

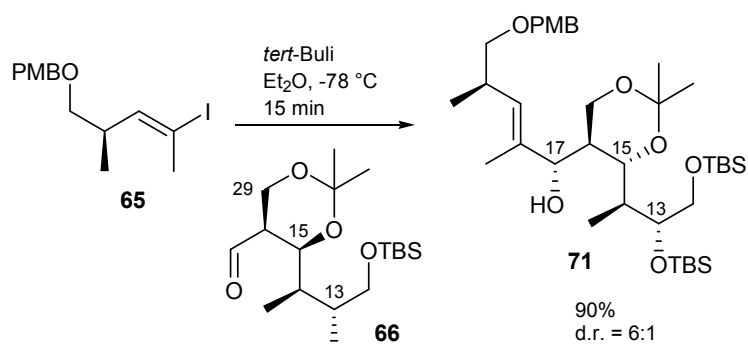


Spaltung des Oxazolidinons lieferte das homoallylische Diol **90**. Nach Schützung der Hydroxygruppen an C15 und C29 als Acetonid und folgender Ozonolyse wurde Aldehyd **86** in guten Ausbeuten erhalten.



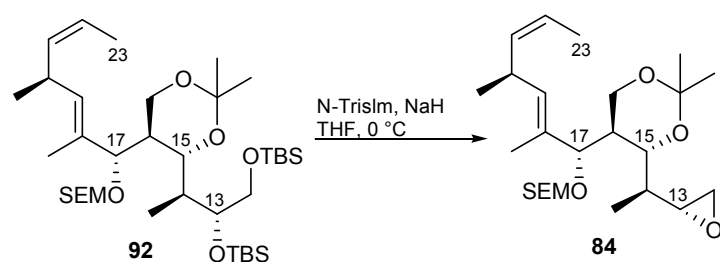
**Schema 3.19:** Synthese des Aldehyds **86**.

Die Kupplung von Vinyljodid **85** und Aldehyd **86** erfolgte mittels Metall-Halogen-Austauschs des Vinyljodids **85** mit *tert*-Butyllithium und anschließender Addition an Aldehyd **86**. Das C12-C21 Kohlenstoffgrundgerüst **92** wurde dabei mit einer sehr guten Ausbeute und einem Verhältnis von 6:1 zugunsten des gewünschten Diastereomers erhalten (Schema 3.20).

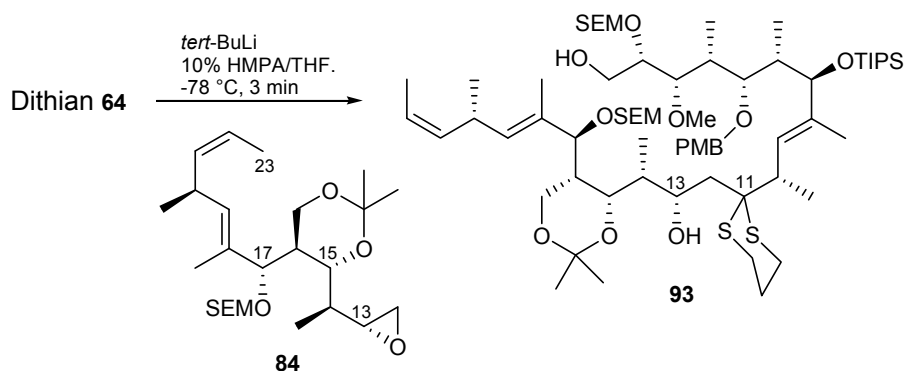


**Schema 3.20:** Kupplung von **85** und **86** zum C12-21 Grundgerüst.

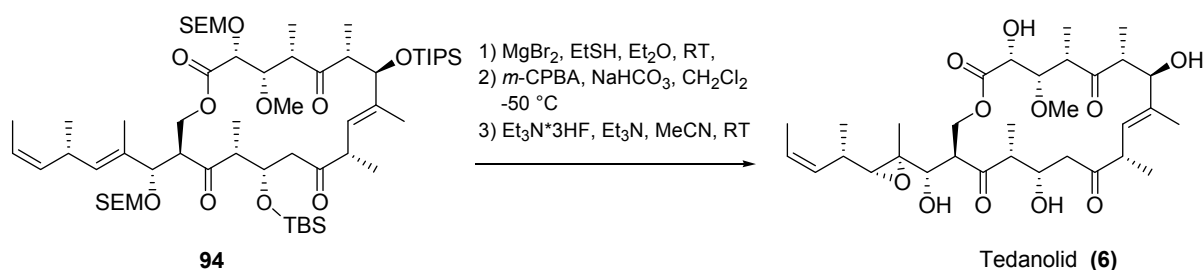
Nach verschiedenen Schutzgruppenmanipulationen und Aufbau des C21/22 Z-Olefins durch WITTIG-Reaktion, erfolgte die Abspaltung der Silylschutzgruppen. Die anschließende Umsetzung zu Epoxid **84** wurde unter Anwendung des FRASER-REID Protokolls<sup>[54]</sup> erreicht (Schema 3.21).

Schema 3.21: Epoxidierung von **92**.

Die Kupplung der Fragmente **64** und **84** erfolgte analog der Reaktionsbedingungen von 13-Deoxytedanolid (**7**) (Schema 3.22).

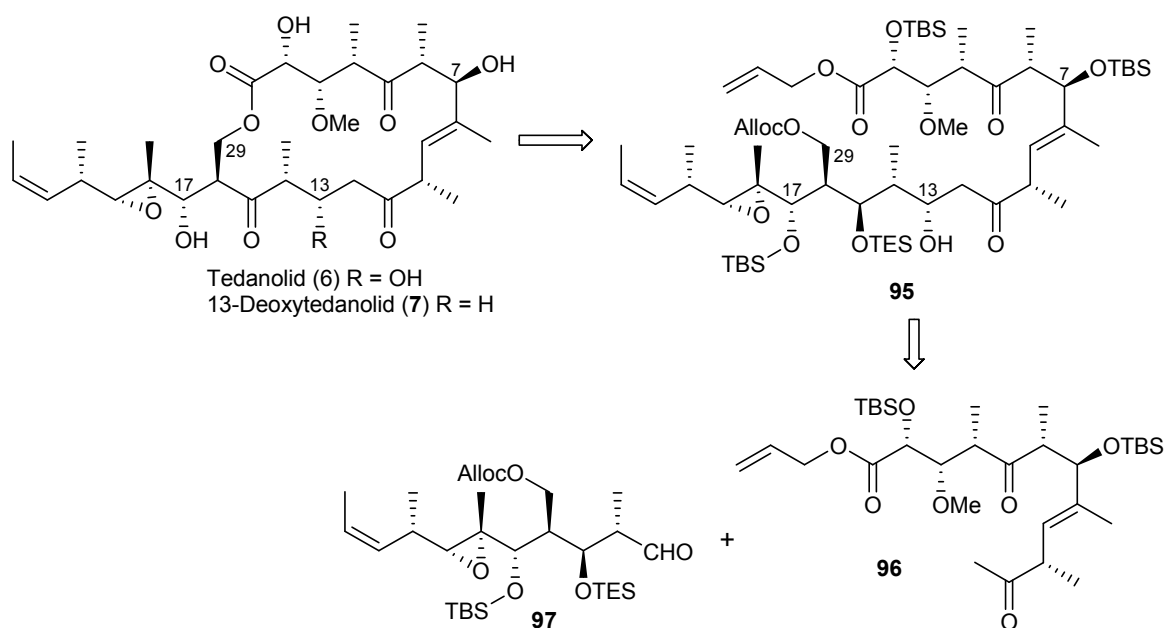
Schema 3.22: Kupplung von Epoxid **84** und Dithian **64**.

Die abschließenden Schritte der Totalsynthese entsprachen denen von **7**. Die Umsetzung der C1-Hydroxygruppe zum Ester erfolgte durch PARIKH-DOERING-Oxidation und EVANS-TISHCHENKO-Reduktion. Nach Entschützung des SEM-Ethers und Verseifung des Esters wurde der Macrocyclus durch YAMAGUCHI-Lactonisierung geschlossen. An die Entschützung und Oxidation der Hydroxyfunktionen schloß sich die oxidative Spaltung des Dithians zur Carbonylfunktion an. Nach Abspaltung der SEM-Ether und Epoxidierung mit *m*-CPBA stellte die Entschützung der Silylgruppen den letzten Schritt der Totalsynthese dar (Schema 3.23).

Schema 3.23: Abschließende synthetische Schritte zu Tedanolid (**6**).

### 3.3 Die Totalsynthesen nach Roush

Die Arbeitsgruppe um ROUSH *et al.* plante die Totalsynthesen von Tedanolid (**6**) und 13-Deoxytedanolid (**7**) ebenfalls von einem gemeinsamen Vorläufer aus.<sup>[46]</sup> Die Retrosynthese beider Naturstoffe ist im folgenden Schema 3.24 dargestellt.

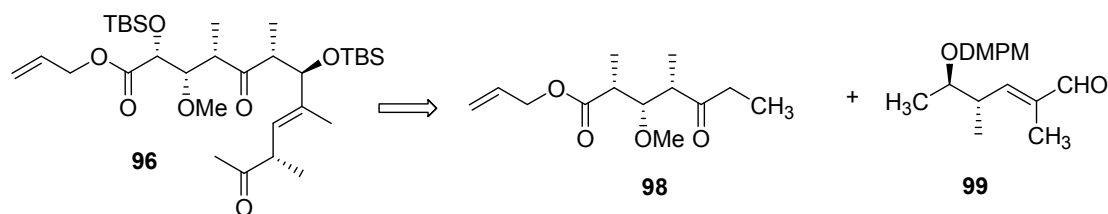


**Schema 3.24:** Retrosynthese von Tedanolid (**6**) und 13-Deoxytedanolid (**7**) nach ROUSH.

Lactonvorläufer **95** ließ sich durch Aldolkupplung zwischen Methylketon **96** (C1-C12 Fragment) und Aldehyd **97** (C13-23 Fragment) erhalten. Tedanolid (**6**) sollte aus **95** durch Oxidation an C15 und Macrolactonisierung aufgebaut werden, 13-Deoxytedanolid (**7**) hingegen durch eine ähnliche Sequenz, die eine Desoxygenierung des C13-Alkohols beinhaltet.

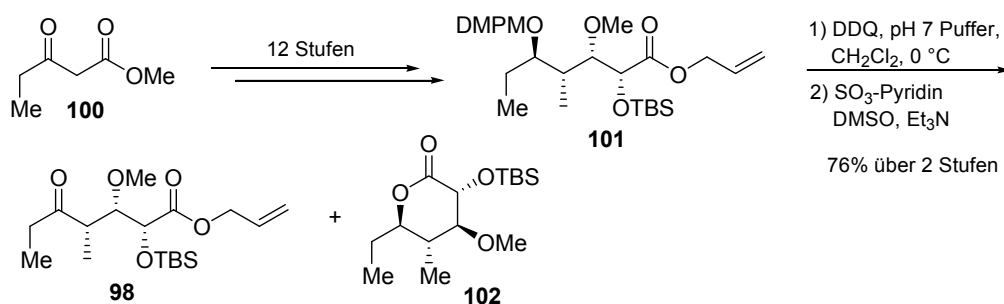
### 3.3.1 Die Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid nach Roush

Die Nordhälfte, C1-C12 Keton **96** wurde durch eine Aldolreaktion zwischen Ethylketon **98** und Aldehyd **99** aufgebaut (Schema 3.25).



**Schema 3.25:** Retrosynthese von C1-C12 Keton **96**.

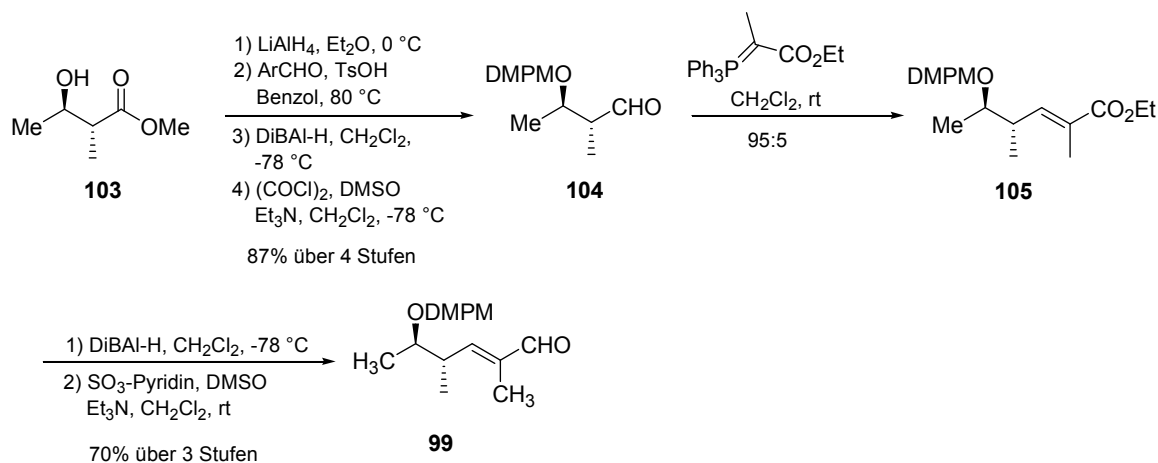
Die in Schema 3.26 dargestellte Synthese von Ethylketon **98** erfolgte in einer Standardsequenz aus 12 Stufen ausgehend von  $\beta$ -Ketoester **100**. Die Schlüsselschritte stellten hierbei eine Noyori-Reduktion<sup>[55]</sup> der Ketofunktion, Alkylierung des daraus erhaltenen  $\beta$ -Hydroxyesters unter Fráter-Bedingungen<sup>[56]</sup> und die Umsetzung mit  $\gamma$ -Siloxy-Allylstannan dar. Die Überführung des erhaltenen Allylesters **101** durch Spaltung der DMPM-Schutzgruppe mit DDQ und anschließender PARIKH-DOERING Reaktion stellte sich allerdings als problematisch heraus. Die Ursache hierfür war die Bildung von Lacton **102** mit zunehmendem Reaktionsmaßstab.



**Schema 3.26:** Synthese des Ethylketons **98**.

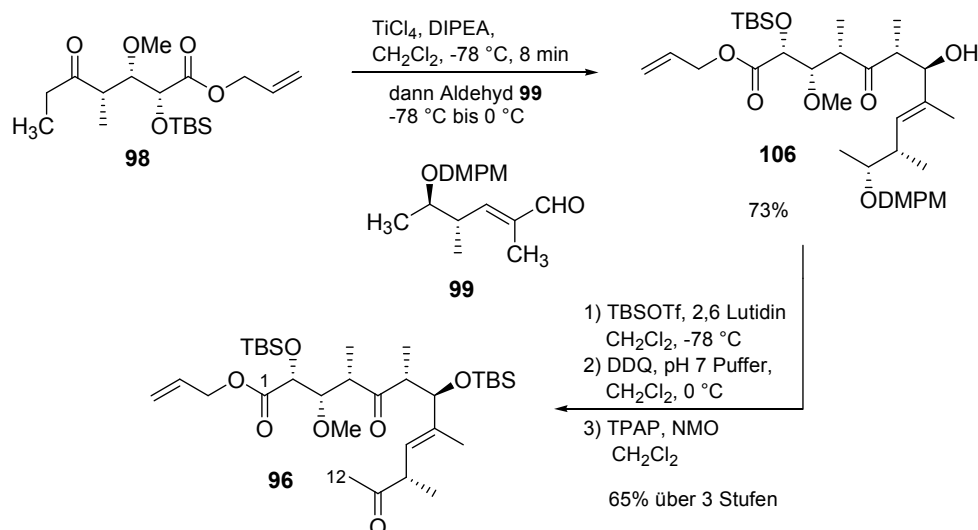
Aldehyd **99** wurde ausgehend von *anti*- $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -methylbutyrat **103** synthetisiert (Schema 3.27). Ester **103** wurde durch Reduktion, Dimethoxybenzylidenacetal-Bildung, regioselektiver reduktiver Öffnung des Acetals und SWERN-Oxidation zu Aldehyd **104** umgesetzt. Eine *E*-selektive WITTIG-Reaktion von **104** lieferte

Olefin **105**. Durch DIBAL-H-Reduktion von **105** und anschließende PARIKH-DOERING Oxidation wurde Aldehyd **99** erhalten.



**Schema 3.27:** Darstellung des Aldehyds **99**.

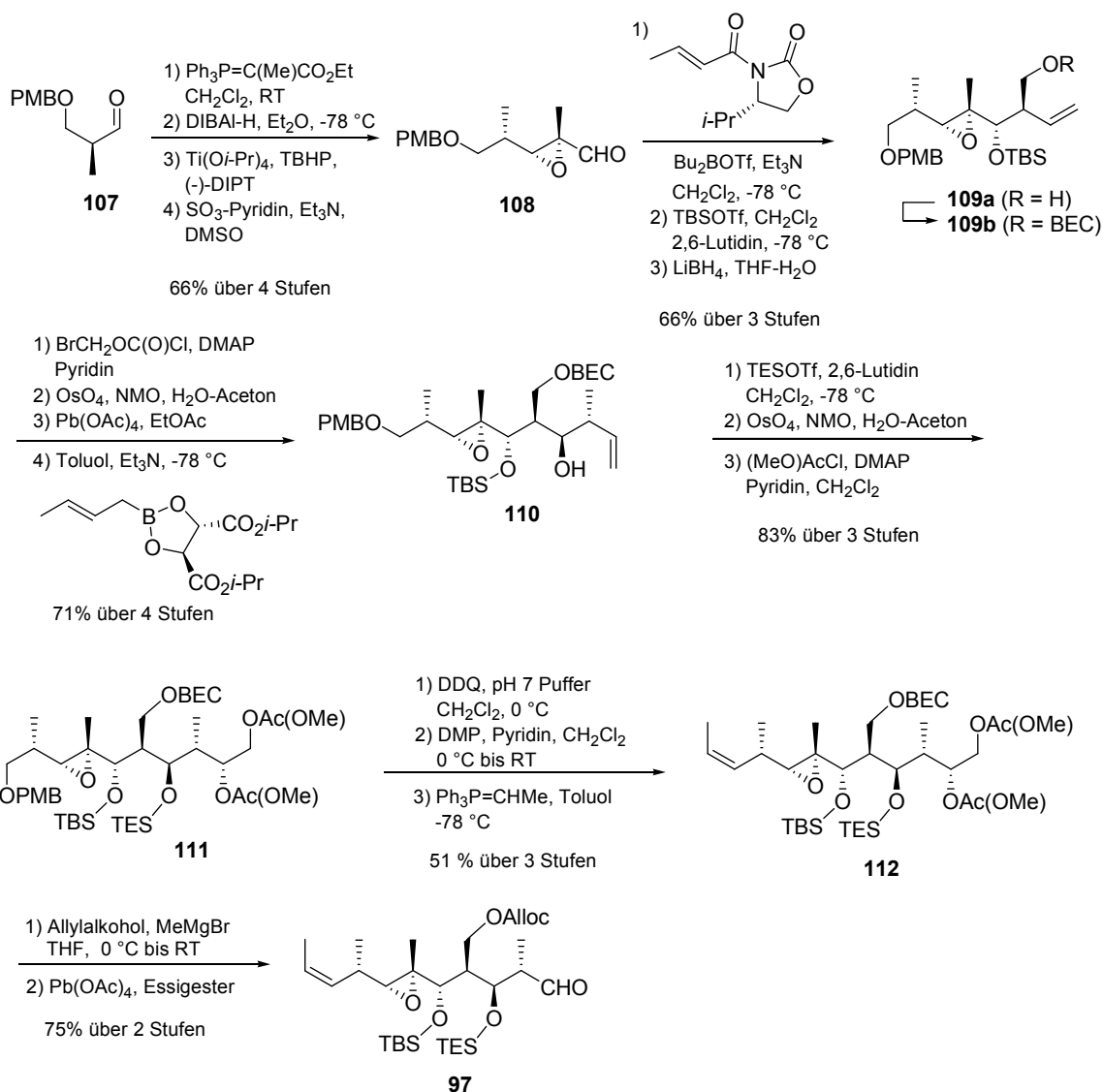
Die Aldolkupplung von Ethylketon **98** und Aldehyd **99** zum C1-C12 Grundgerüst wurde mit  $\text{TiCl}_4$  und Diisopropylethylamin durchgeführt (Schema 3.28). Durch anschließende Schützung der freien Hydroxygruppe als TBS-Ether, Spaltung des Dimethoxybenzylethers und Oxidation des freigesetzten sekundären Alkohols wurde die Synthese von C1-C12 Methylketon **96** abgeschlossen.



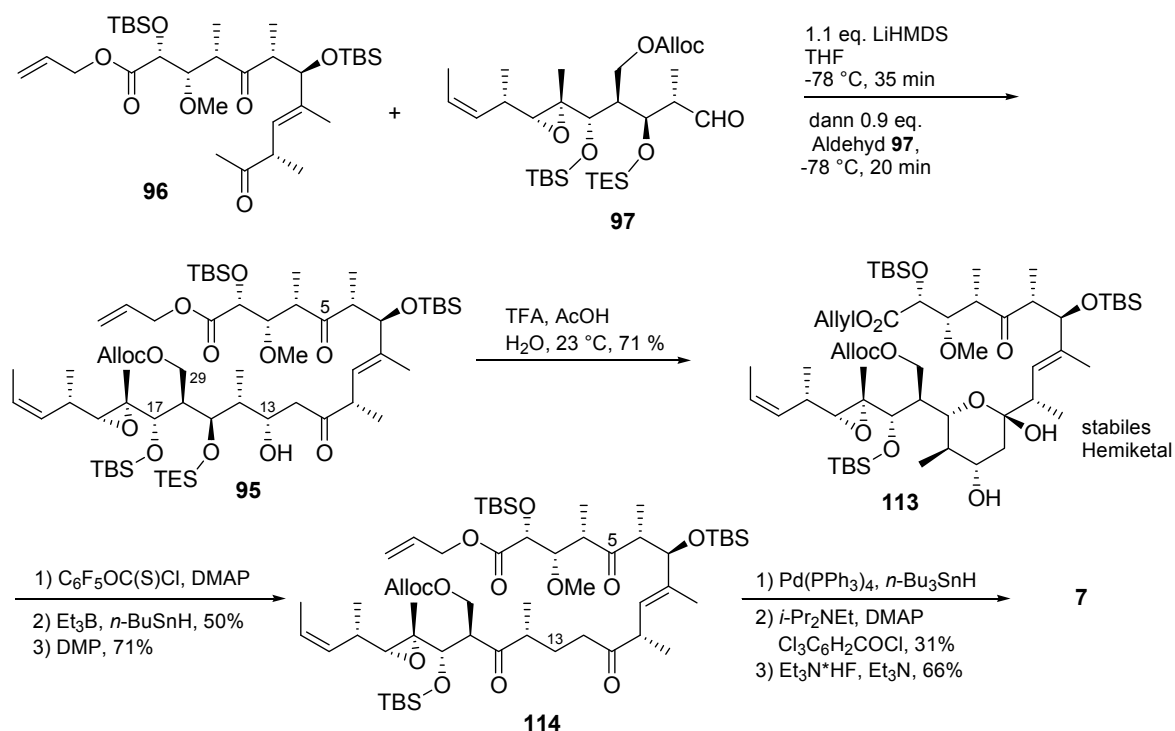
**Schema 3.28:** Darstellung des C1-C12 Methylketons **96**.

Die Synthese des C13-C23 Fragments **97** ist in Schema 3.29 gezeigt. Der Schlüsselschritt bei dieser Synthese war die Einführung geeigneter Schutzgruppen. Die Alloc-

Schutzgruppe wurde hierbei z. B. zu einem relativ späten Zeitpunkt eingeführt, da sie einigen oxidativen Transformationen nicht standgehalten hätte. Aus diesem Grund wurde vorübergehend die BEC-Schutzgruppe eingeführt. Die Synthese von Aldehyd **97** begann ausgehend von ROCHE-Aldehyd **107** mit einer WITTIG-Reaktion gefolgt von einer DIBAL-H-Reduktion. Der dadurch erhaltene Allylalkohol wurde unter SHARPLESS-Bedingungen<sup>[57]</sup> epoxidiert und anschließend durch PARIKH-DOERING Oxidation zum Aldehyd **108** umgesetzt. Durch eine EVANS-Aldolreaktion mit anschließender Spaltung des Auxiliars wurde Olefin **109a** aufgebaut, das durch weitere Transformationen zu dem doppelt acetatgeschützten Intermediat **111** umgesetzt wurde. Der Aufbau des C21-C22 Olefins wurde unter Standardbedingungen ausgeführt. Die anschließende Einführung der Alloc-Schutzgruppe wurde durch Umsatz von **112** mit Allylalkohol und Methylmagnesiumbromid erreicht. Dadurch wurde gleichzeitig das Diol freigesetzt, welches durch Spaltung mit Pd(OAc)<sub>4</sub> zu Aldehyd **97** umgesetzt wurde.

Schema 3.29: Synthese des C13-C23 Aldehyds **97**.

Die Aldolkupplung der Fragmente **96** und **97** wurde mit LiHMDS in THF durchgeführt (Schema 3.30). Nach Entschützung der C15 Hydroxygruppe von **95** fand spontan die Bildung des stabilen, nicht erwünschten Hemiketals **113** statt. Die darauffolgende Desoxygenierung des C13 Alkohols ermöglichte die Bildung des Gleichgewichtes des Hemiketals mit der offenkettigen Form, wodurch die Totalsynthese von 13-Deoxytedanolid (**7**) in wenigen synthetischen Schritten abgeschlossen werden konnte. Mit der Totalsynthese von Tedanolid (**6**) konnte aufgrund der fehlenden Hydroxygruppe an dieser Stelle allerdings nicht fortgefahren werden.

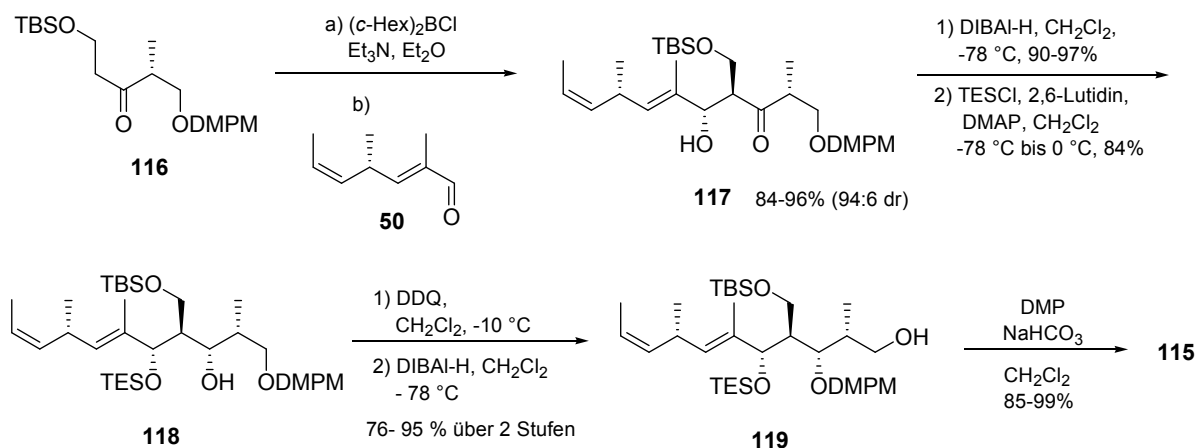


**Schema 3.30:** Abschließende Schritte auf dem Weg zu 13-Deoxytedanolid (**7**).

Durch Oxidation der offenkettigen Form mit DESS-MARTIN-Periodinan wurde Triketon **114** erhalten. Die simultane Entschützung des Allyl- und des Alloc-Esters lieferten die korrespondierende *seco*-Säure, die unter modifizierten YAMAGUCHI Bedingungen in das Macrolacton überführt wurde. Eine abschließende Entschützung der Silylether lieferte 13-Deoxytedanolid (**7**).



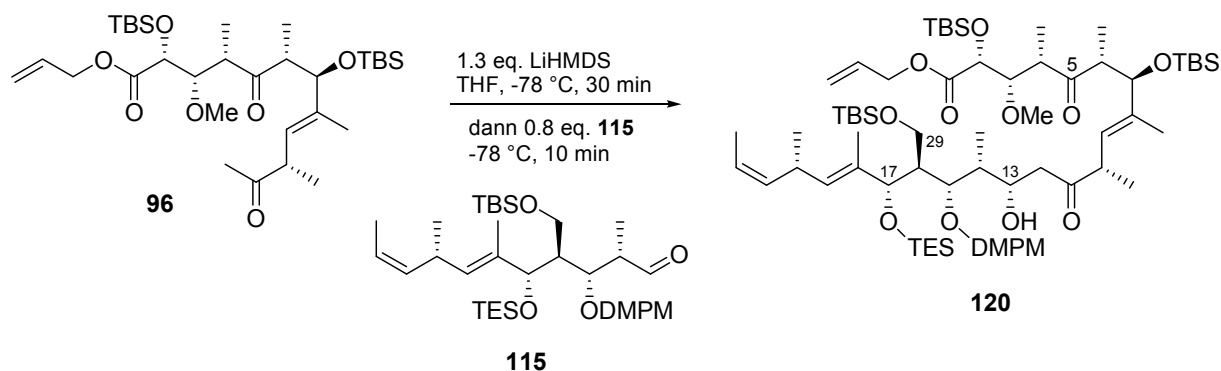


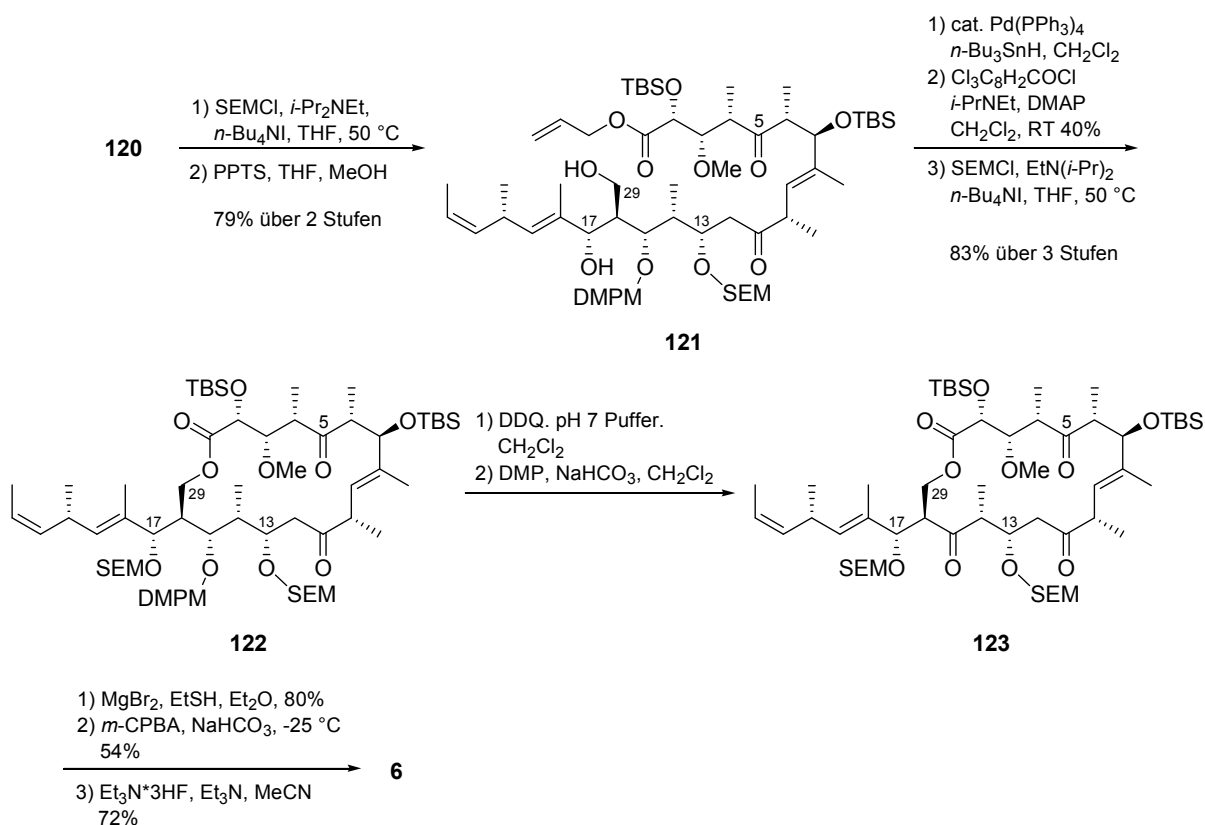


**Schema 3.32:** Abschließende Schritte zum C-13-C23 Fragment **115**.

Die Aldolkupplung der nördlichen- und südlichen Hemisphäre erfolgte auch hier unter der Verwendung von LiHMDS als Base (Schema 3.33). Für den weiteren Verlauf der Synthese war die Reihenfolge der anschließenden Schutzgruppenmanipulationen entscheidend. Um die erneute Bildung eines Hemiketals zu vermeiden, war es daher notwendig die Schützung der C13 Hydroxygruppe als SEM-Ether vor Entschützung des DMPM-Ethers vorzunehmen.

Nach erfolgter Schützung von **120** als SEM-Ether, fand zunächst die Spaltung der primären TBS-Gruppe statt. Die sich danach anschließende Freisetzung der *seco*-Säure ermöglichte die modifizierte YAMAGUCHI-Lactonisierung zum 18-gliedrigen Macrolacton. Nach erfolgter Oxidation an C15 zu **123** und Entschützung der SEM-Ether wurde die Seitenkette epoxidiert. Den abschließenden Schritt stellte auch bei dieser Synthese die Entschützung der Silylether dar.





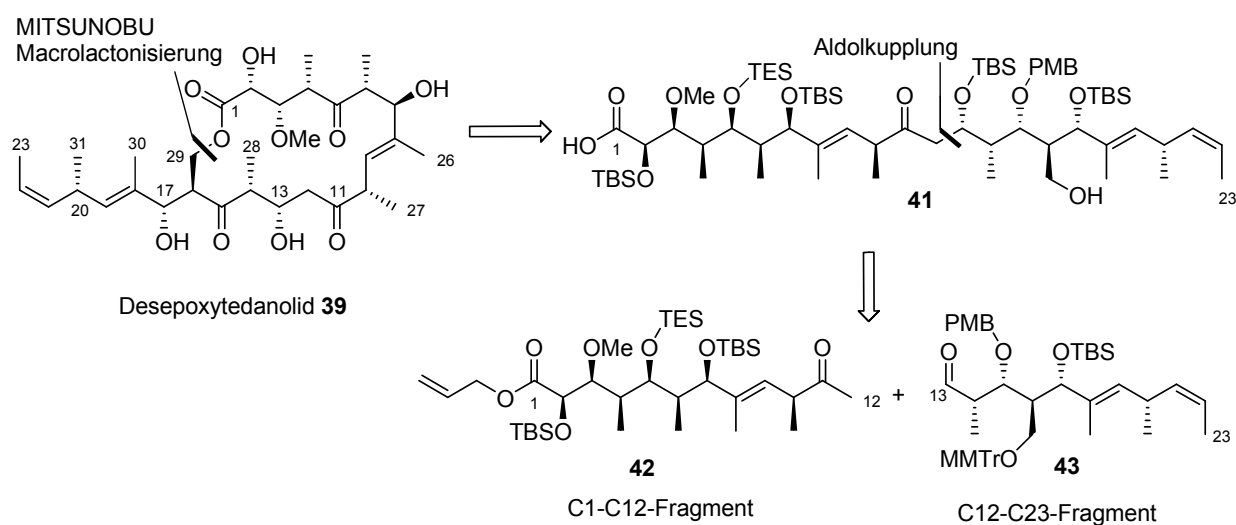
**Schema 3.33:** Abschließende Schritte der Totalsynthese von Tedanolid (**6**) nach ROUSH.

## 4. Synthetischer Teil

### 4.1 Die Tedanolide

#### 4.1.1 Synthese von Desepoxytedanolid

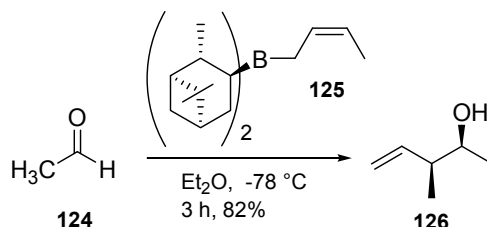
Um die Bedeutung des C18/19 Epoxids für die biologische Aktivität von Tedanolid (**6**) zu untersuchen, wurde die Synthese des Desepoxy-Derivats **39** vorgenommen. Die Darstellung von **39** erfolgte auf der Grundlage der totalsynthetischen Route von Tedanolid (**6**) (Kapitel 3.1).<sup>[32,35]</sup> Die Retrosynthese von **39** ist im Folgenden dargestellt (Schema 4.1). Auf die abschließende Epoxidierung wurde bei diesem Naturstoffderivat **39** verzichtet. Die Macrolactonisierung erfolgte auch in diesem Fall durch Anwendung des MITSUNOBU-Protokolls ausgehend von *seco*-Säure **41**. Durch eine Retro-Aldolreaktion zwischen C12 und C13 ließ sich **41** auf das bereits bekannte Methylketon **42** und Aldehyd **43** zurückführen (Kapitel 3.1).<sup>[32,35]</sup>



**Schema 4.1:** Retrosynthese von Desepoxytedanolid **39**.

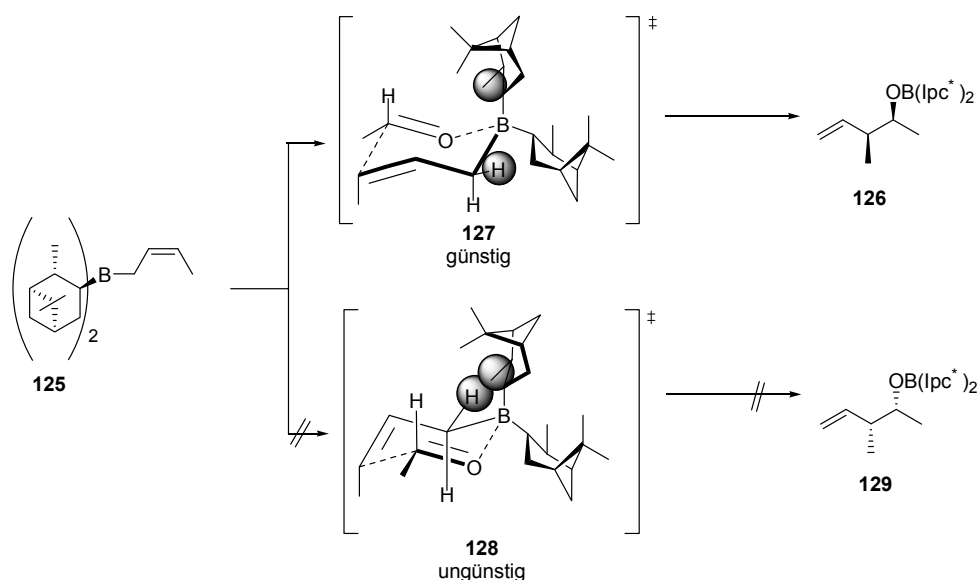
## 4.1.2 Synthese des C1-C12 Fragments

Die Synthese von Methylketon **42** erfolgte ausgehend von kommerziell erhältlichem Acetaldehyd **124** durch eine BROWN-Crotylborierung<sup>[37]</sup> zu Homoallylalkohol **126** (Schema 4.2).



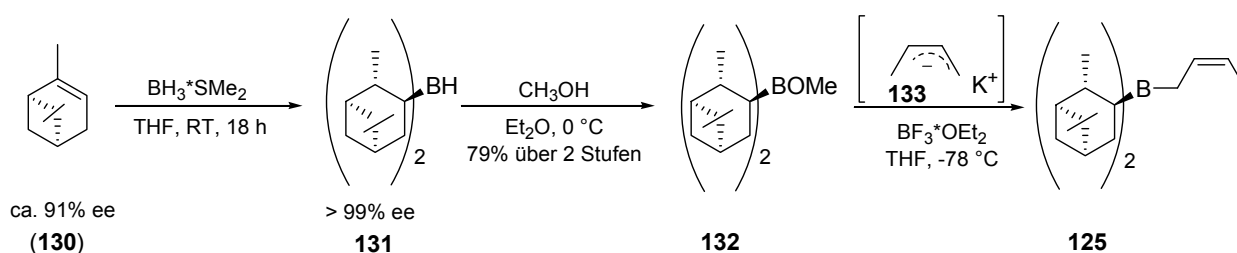
**Schema 4.2:** Browns-Crotylborierung von Acetaldehyd **124**.

Hierbei wurde Homoallylalkohol **126** mit einer sehr guten Ausbeute und Enantio-selektivität von 94-96% (Analyse durch Mosherester) erhalten. Die Stereoselektivität konnte mit Hilfe der in Schema 4.3 gezeigten Übergangszustände erklärt werden. Übergangszustand **127** wird bevorzugt durchlaufen, während die Bildung von **128** zu erheblichen sterischen Wechselwirkungen zwischen einem der Ipc-Liganden mit dem Crotylrest führen würde.



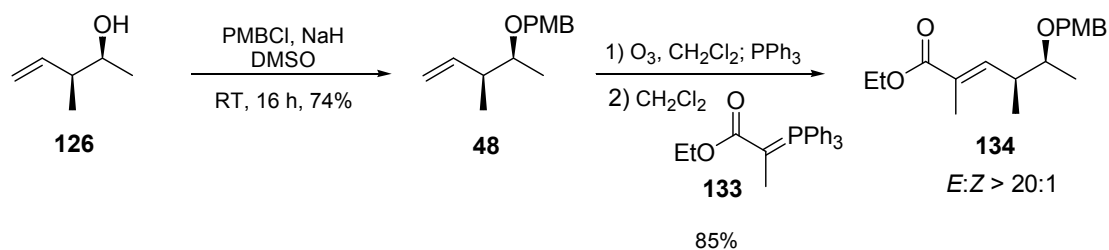
**Schema 4.3:** Übergangszustände **127** und **128** der Crotylborierung.

Das chirale Boran **125** wurde nach einer Vorschrift von BROWN<sup>[58]</sup> dargestellt (Schema 4.4). Dabei wurde durch Hydroborierung von 91% ee (-)- $\alpha$ -Pinen (**130**) mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  das diastereomerenreine Diisocampheylboran **131** als kristalliner Feststoff erhalten. Durch eine anschließende Methanolyse wird (+)-Methoxydiisopinocampheylboran (**132**) dargestellt. Da Crotylboran **125** aufgrund seiner Instabilität nicht lagerfähig war, wurde es in einem anschließenden Schritt bei tiefen Temperaturen *in situ* erzeugt.



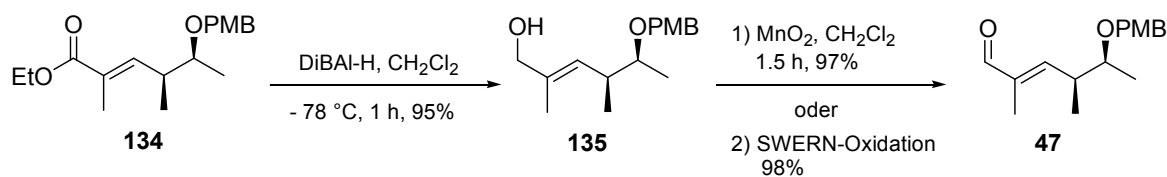
**Schema 4.4:** Darstellung des chiralen Borans **125**.

Im nächsten Schritt wurde die allylische Hydroxygruppe unter leicht basischen Bedingungen mit *para*-Methoxybenzylchlorid und Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid geschützt und so PMB-Ether **48** erhalten. Eine anschließende Sequenz aus Ozonolyse und WITTIG-Reaktion mit dem stabilen Ylid **133** machte den Aufbau des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters **134** in einem synthetischen Schritt möglich, wobei **134** mit einer sehr guten Selektivität zu Gunsten des *E*-konfigurierten Produkts erhalten wurde.



**Schema 4.5:** Schützung von **126** als PMB-Ether und anschließender Sequenz aus Ozonolyse und WITTIG-Reaktion zu Ester **134**.

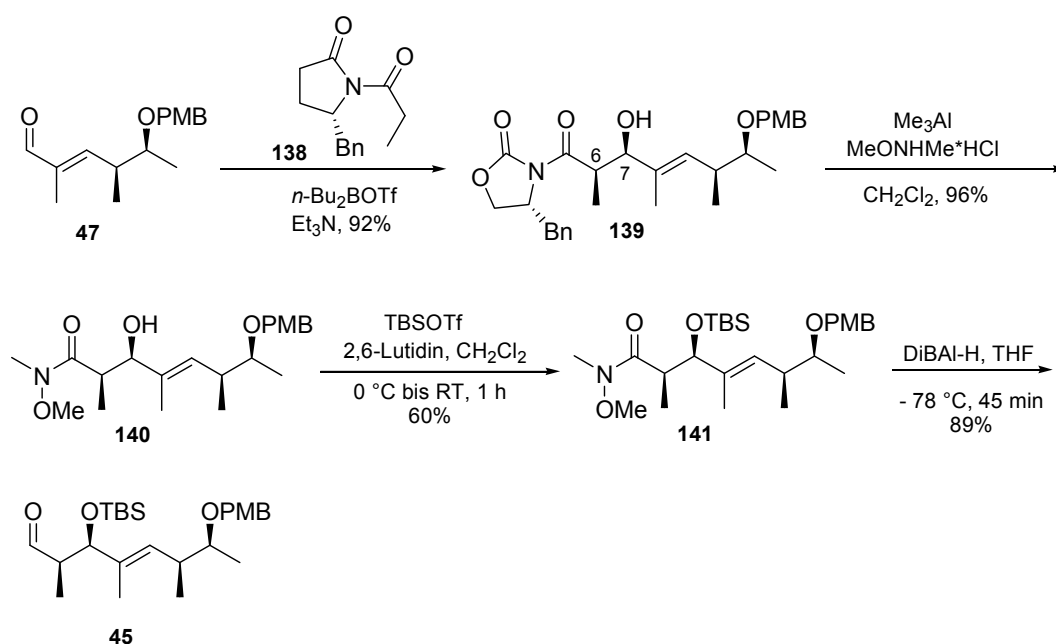
Ester **134** wurde dann in einer Standard-Sequenz mit DiBAL-H zunächst zu Allylalkohol **135** reduziert und im Anschluss mit Braunstein zu Aldehyd **47** oxidiert (Schema 4.6).



**Schema 4.6:** Sequenz aus Reduktion von **134** und anschließender Oxidation zu Aldehyd **47**.

Aldehyd **47** wurde in einer EVANS-Aldolreaktion eingesetzt, wobei die Kohlenstoffkette um das C5/6-Propionat verlängert wurde (Schema 4.7). Aldol **139** wurde dabei mit einer sehr guten Ausbeute und Selektivität von 20:1 für das gewünschte *syn*-Produkt erhalten.

Im folgenden Schritt wurde die Abspaltung und Rückgewinnung des EVANS-Auxiliars **138** durch Transaminierung mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid und Trimethylaluminium vorgenommen. Hierbei stellte die Qualität des Trimethylaluminiums einen entscheidenden Punkt dar, da sonst Zersetzung des Aldols **139** stattfand. Im weiteren Syntheseverlauf wurde die freie Hydroxygruppe des Weinrebamids **140** mit TBS-Triflat geschützt und das Amid zum korrespondierenden Aldehyd **45** reduziert, der in der folgenden vinylogenen MUKAIYAMA-Aldolreaktion eingesetzt wurde.

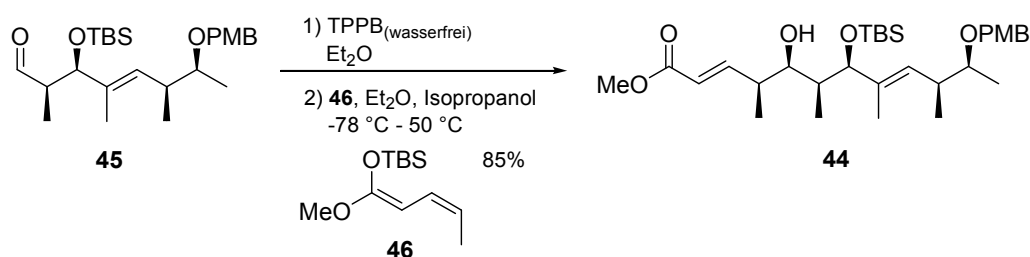


**Schema 4.7:** Evans-Aldolreaktion mit Aldehyd **47** und anschließende Stufen zu Aldehyd **45**.

Die vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion stellte den Schlüsselschritt der Synthese des C1-C12 Methylketons **42** dar (Schema 4.8). Durch den Umsatz von Aldehyd **45** mit Ketenacetal **46**, welches ein kombiniertes Propionat-Acetat Fragment darstellte, konnte das Kohlenstoffgrundgerüst in einem Reaktionsschritt um vier Atome verlängert werden. Aufgrund der vorliegenden  $\gamma$ -Methylsubstitution des Ketenacetals **45** wurde ein zusätzliches Stereozentrum an C4 generiert. Für eine hohe *syn*-Selektivität erfolgte der Einsatz der sterisch gehinderten Lewis-Säure Tris(pentafluorphenyl)boran (TPPB) als Katalysator und Isopropanol (Scavenger-Reagenz). Dadurch wurde das 4,5 all-*syn*-Produkt **44** mit einer sehr guten Diastereoselektivität von 20:1 gebildet.

Die Reaktionsbedingungen der vinylogen MUKAIYAMA-Aldolreaktion wurden von HÄßFELD detailliert untersucht.<sup>[35]</sup> Diese ergaben eine hohe Abhängigkeit der Ausbeute und Selektivität der Reaktion von der Qualität des TPPBs, sowie der Zugabezeit des Ketenacetals. Der Einsatz von wasserfreiem TPPB in Form eines Feststoffes ist nicht möglich, da sonst ausschließlich Zersetzung des Startmaterials beobachtet wird. Einsatz von TPPB-Monohydrat, TPPB-Dihydrat sowie von TPPB-Etherat führt hingegen zu hohen Ausbeuten.

Die Reaktionsbedingungen für Aldehyd **45** sind in Schema 4.8 angegeben. Zunächst wurde Aldehyd **45** in Diethylether bei -78 °C vorgelegt. Danach wurde wasserfreies TPPB ebenfalls in Diethylether gelöst und auf diese Weise TPPB-Dietherat gebildet, welches zu Aldehyd **45** getropft wurde. Im Anschluss wurde das Ketenacetal **46** mit Isopropanol und Diethylether über einen Zeitraum von zwei Stunden zugegeben. Nach der Zugabe wurde die Reaktion über einen Zeitraum von zwei Stunden auf -50 °C erwärmt.

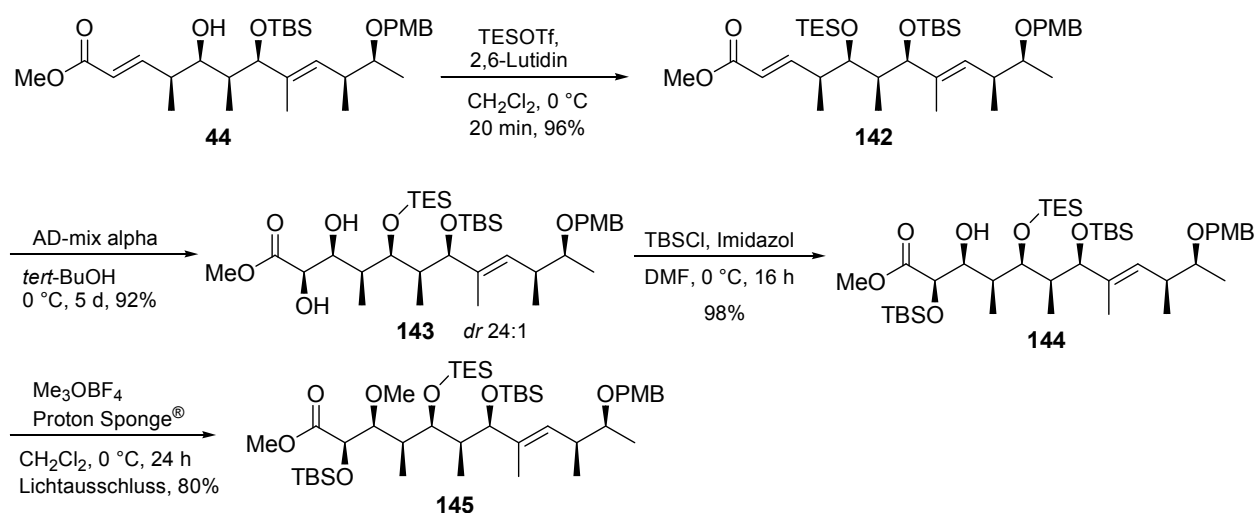


**Schema 4.8:** Vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion von **45** zu **44**.



Nach Schützung der C5 Hydroxygruppe des Aldolprodukts **44** mit TES-Triflat und 2,6-Lutidin zu **142** fand die Funktionalisierung der C2/3-Doppelbindung mittels SHARPLESS asymmetrischer Dihydroxylierung<sup>[59]</sup> zu Diol **143** statt (Schema 4.9). Hierbei wurde das gewünschte Diastereomer mit einer sehr guten Ausbeute und Diastereoselektivität erhalten. Die vom Substrat **142** ausgeübte Stereokontrolle wurde dabei vom chiralen Katalysator übersteuert (mismatched pair).<sup>[60]</sup> Der Einsatz von selbst hergestelltem AD-Mix- $\alpha$  erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit in diesem Fall sehr stark.

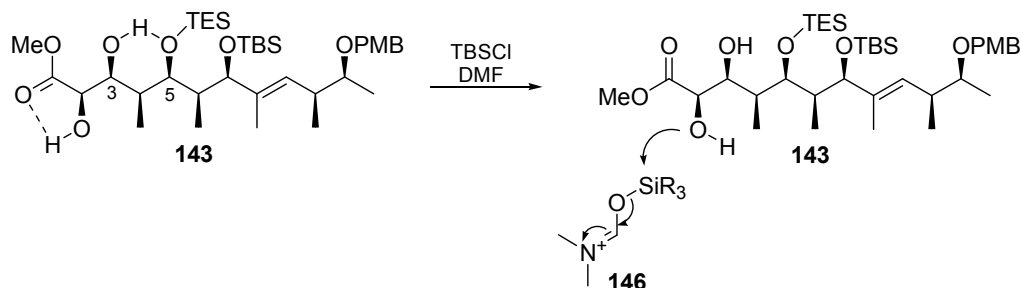
Die folgende Differenzierung der generierten Hydroxygruppen verlief mit hoher Ausbeute und Selektivität (Schema 4.9). Zuerst wurde die Schützung des C2-Alkohols mit TBS-Chlorid in Dimethylformamid regioselektiv vorgenommen, wodurch anschließend der C3-Alkohol mit Meerwein-Salz und Proton Sponge<sup>®</sup> methyliert werden konnte.



**Schema 4.9:** Synthetische Stufen bis Aldehyd **145**.

Bei der Schützung des C2-Alkohols war es wichtig, die richtige Methode anzuwenden. Durch den Gebrauch von TBS-Chlorid und Dimethylformamid als Lösungsmittel wurden einerseits die in Diol **143** möglichen Wasserstoffbrückenbindungen durch Solvatisierung aufgebrochen, andererseits bildete das TBS-Chlorid durch Silylierung von Dimethylformamid möglicherweise Intermediat **146**, das durch die positive Ladung ein besseres Elektrophil darstellte (Schema 4.10). Der sterische Anspruch der Substituenten an C4 und C5 verhinderte hierbei die Reaktion der C3 Hydroxygruppe. Andere Schützungsvarianten wie z. B. die

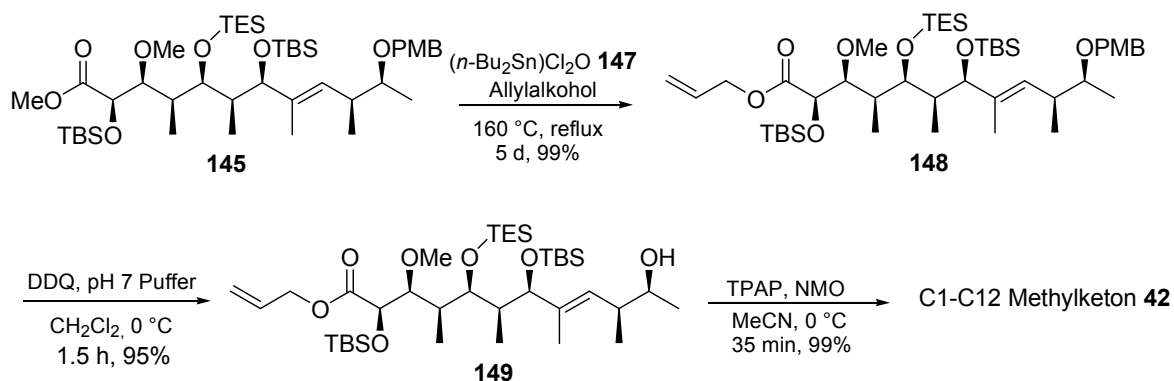
Anwendung von TBS-Triflat in Dichlormethan oder TBS-Chlorid in Tetrahydrofuran würden im ersten Fall zu einer Mischung der mono- und zweifach geschützten C2/3-Diole führen und im zweiten Fall zu sehr langen Reaktionszeiten.



**Schema 4.10:** Regioselektive Silylierung von **143**.

Vor Abschluss der Synthese des Methylketons **42** war eine Umesterung des Methylesters **145** in den Allylester **147** nötig, da Untersuchungen von HÄßFELD ergeben hatten, dass der Methylester aufgrund seiner Stabilität bei der späteren Spaltung zur *seco*-Säure Probleme bereitet.<sup>[35]</sup> Die Umesterung wurde unter HAYASHI-Bedingungen<sup>[61]</sup> mit Bis(*n*-Butyldichlorzinn)-oxid **147** in Allylalkohol durchgeführt (Schema 4.11).

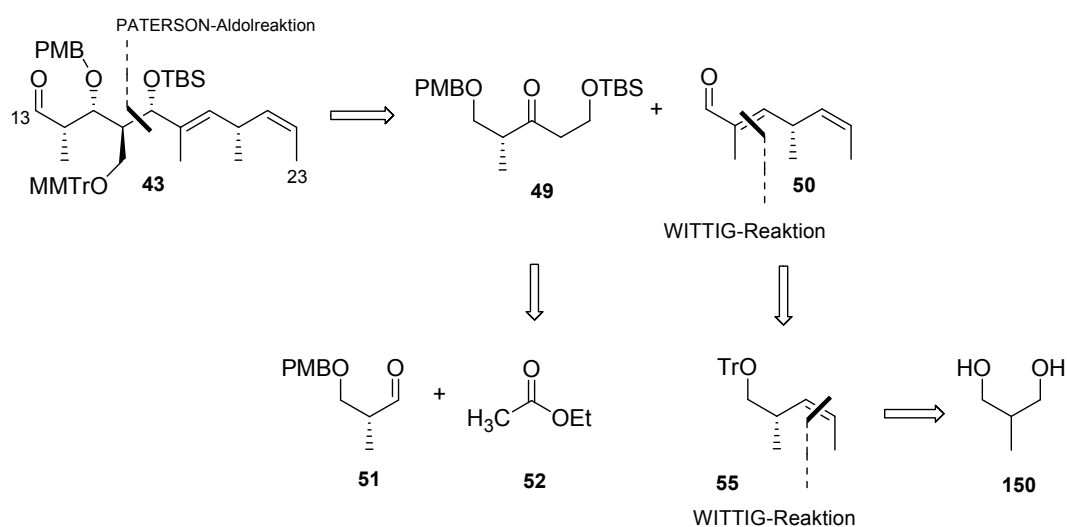
Die anschließende Behandlung von Allylester **148** mit DDQ in einem gepufferten Dichlormethan-Wassergemisch setzte selektiv Alkohol **149** frei, der in abschließender Reaktion durch katalytische Mengen TPAP und NMO zu C1-C12 Methylketon **42** oxidiert wurde.



**Schema 4.11:** Abschließende Schritte zu Methylketon **42**.

### 4.1.3 Synthese des C13-C23 Fragments

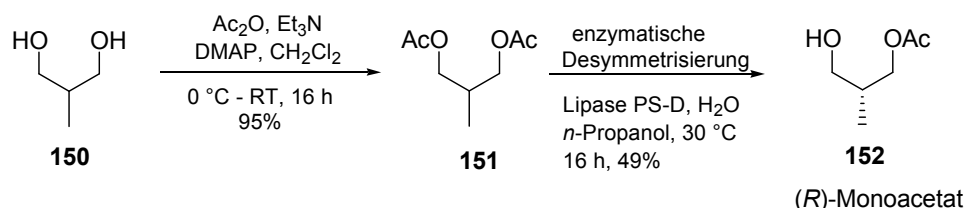
Die Retrosynthese von C13-C23 Aldehyd **43** ist in Schema 4.12 dargestellt.<sup>[32,40]</sup> Aldehyd **43** wurde durch eine PATERSON Aldolreaktion<sup>[41]</sup> aus Keton **49** und dem doppelt-ungesättigten Aldehyd **50** aufgebaut. Keton **49** war in wenigen Stufen durch eine Acetat-Aldoladdition von Aldehyd **51** und Essigsäureethylester **52** zugänglich,<sup>[62]</sup> wobei Aldehyd **50** durch zwei WITTIG-Reaktionen aus 2-Methyl-1,3-propandiol (**150**) aufgebaut werden konnte.



**Schema 4.12:** Retrosynthese von C13-C23 Aldehyd **43**.

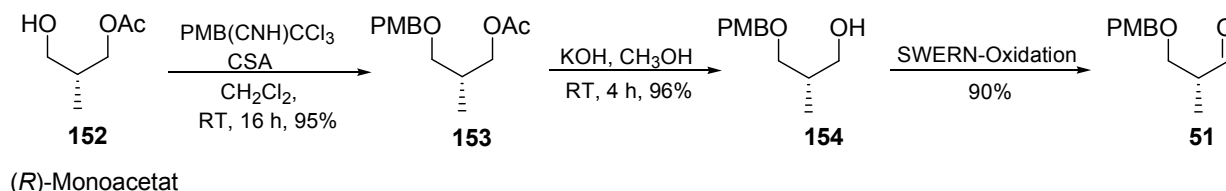
#### 4.1.3.1 Synthese des C13-C16 Ketons

Die Synthese von Keton **49** wurde ausgehend von 2-Methyl-1,3-propandiol (**150**) durchgeführt. Dazu wurde diese prochirale Verbindung **150** zunächst durch Schutz der Hydroxygruppen in Diacetat **151** überführt und in einer anschließenden Enzym-vermittelten Desymmetrisierung zu (*R*)-Monoacetat **152** umgesetzt (Schema 4.13).<sup>[63]</sup> Dieses erhaltene ROCHE-Ester Äquivalent **152** wurde in moderaten Ausbeuten aber mit einer sehr guter Stereoselektivität (> 98 % ee) erhalten. Zusätzlich konnten nicht-abreagiertes Diacetat **151** und Enzym reisoliert und erneut eingesetzt werden. Das Scale-up dieser Reaktion gelang auf einen Maßstab von 25 g. Um die Denaturierung des Enzyms zu vermeiden, musste allerdings auf einen konstanten pH-Wert und Temperatur während der Reaktion geachtet werden.



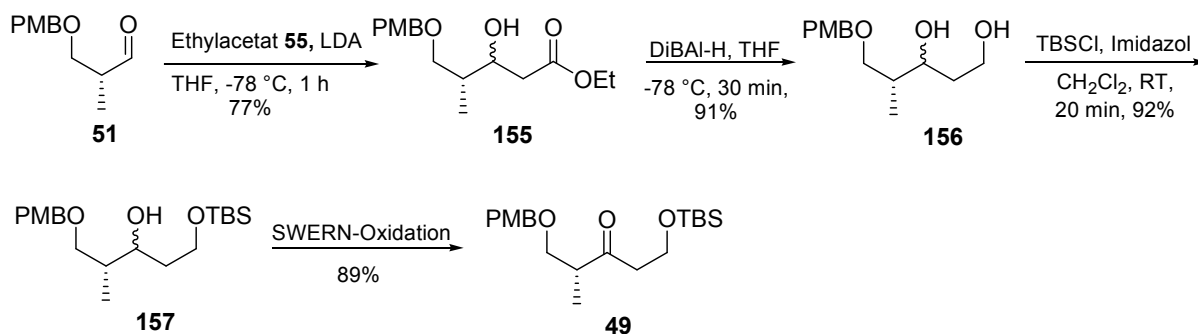
**Schema 4.13:** Schützung von Diol **150** und anschließende Desymmetrisierung.

Im nächsten Schritt wurde die freie Hydroxygruppe von Monoacetat **152** als PMB-Ether geschützt. Um anschließend die Acetat-Aldoladdition durchführen zu können, wurde Aldehyd **51** durch eine Sequenz aus Verseifung des Acetats **153** und anschließender SWERN-Oxidation von Alkohol **154** dargestellt (Schema 4.14).



**Schema 4.14:** Synthese von Aldehyd **51**.

Aldehyd **51** konnte durch Umsatz mit dem Enolat des Essigsäureethylesters **55** und LiHMDS als Base zu Aldolprodukt **155** umgesetzt werden. Eine anschließende Reduktion des Esters mit DiBAL-H generierte Diol **156**, das durch eine stöchiometrische Menge TBS-Chlorid selektiv an der primären Hydroxygruppe geschützt werden konnte. Durch SWERN-Oxidation des sekundären Alkohols wurde schließlich C13-C16-Keton **49** erhalten (Schema 4.15).

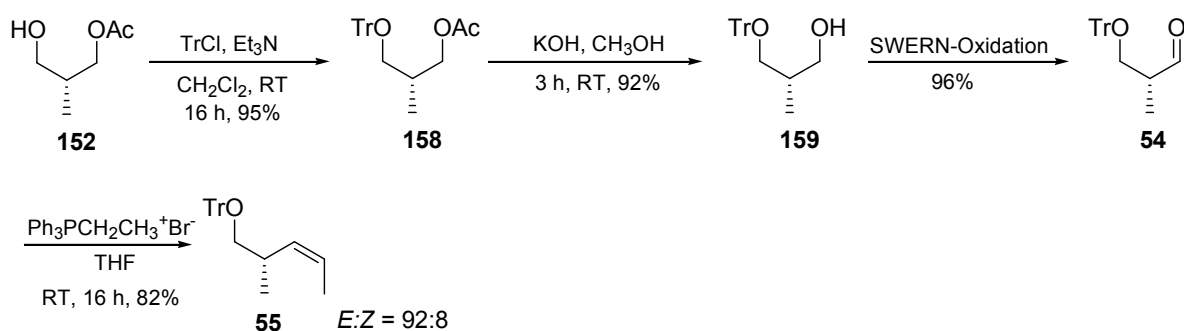


**Schema 4.15:** Synthese von Keton **49**.

## 4.1.3.2 Synthese des C17-C23 Aldehyds

Für die Synthese des C17-23 Aldehyds **50** wurde ebenfalls das prochirale 2-Methyl-1,3-propandiol (**150**) verwendet. Dieses wurde durch die gleiche Sequenz aus Schützung der Hydroxygruppen und einer Enzym-vermittelten Desymmetrisierung in (*R*)-Monoacetat **152** überführt (vgl. Schema 4.13).<sup>[63]</sup>

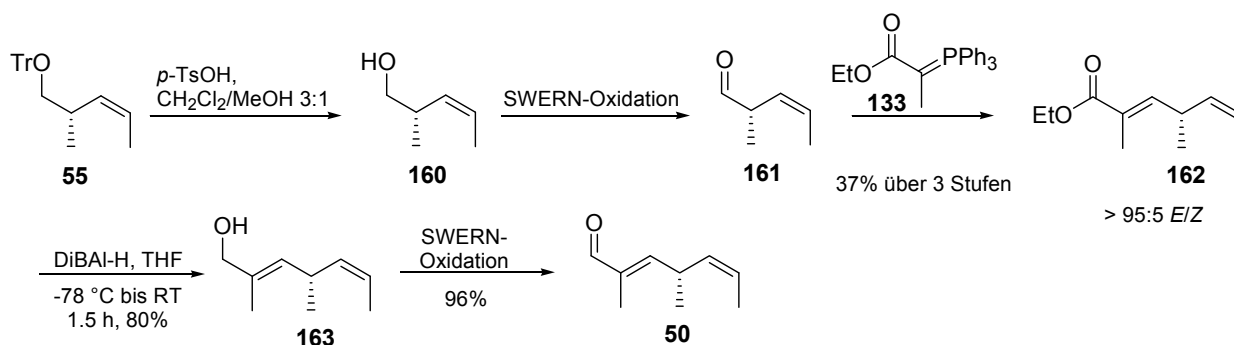
Im nächsten Reaktionsschritt wurde die freie Hydroxygruppe von Monoacetat **152** als Tritylether **158** geschützt. Durch eine folgende Sequenz aus Verseifung des Acetats zu Alkohol **159** und SWERN-Oxidation wurde Aldehyd **54** erhalten. Dieser wurde in die folgende *Z*-selektive WITTIG-Reaktion mit Ethyltriphenylphosphoniumbromid eingesetzt, wodurch Olefin **55** mit einer sehr guten Ausbeute und Diastereoselektivität erhalten wurde.



**Schema 4.16:** Syntheseschritte von Monoacetat **152** zu Olefin **55**.

Anschließend wurde die Trityl-geschützte Hydroxygruppe durch Säurekatalyse wieder freigesetzt. Der dadurch erhaltene Alkohol **160** war leicht flüchtig, weshalb sich für die Säulenchromatographie ein Laufmittelgemisch aus Pentan und Diethylether anbot. Eine andere Möglichkeit zur Aufreinigung stellte die destillative Abtrennung des Alkohols **160** vom entstandenen Trityloxymethan unter vermindertem Druck dar. Die dadurch erhaltene Lösung des Alkohols **160** in Dichlormethan wurde direkt in der folgenden SWERN-Oxidation eingesetzt und so der  $\alpha$ -chirale Aldehyd **161** generiert. Die hohe Flüchtigkeit von **161** und die Konfigurationsinstabilität erschwerten die Aufreinigung des Rohproduktes. Aus diesen Gründen wurde Aldehyd **161** direkt in der folgenden *E*-selektiven WITTIG-Reaktion verwendet. Abschließend wurde der doppelt-ungesättigte Ester **162** durch Reduktion mit DiBAL-H

in Allylalkohol **163** überführt, der dann mittels SWERN-Oxidation in den korrespondierenden Aldehyd **50** umgesetzt wurde.



**Schema 4.17:** Synthese des doppelt-ungesättigten Aldehyds **50**.

Um die Konfigurationsstabilität des Aldehyds **161** zu untersuchen, wurde die durch SWERN-Oxidation erhaltene Lösung des Aldehyds **116** in Dichlormethan unterschiedlich lange bei -25 °C aufbewahrt, bevor dieser in die anschließende *E*-selektive WITTIG-Reaktion eingesetzt wurde. Die so dargestellten Ester **162** wurden im Anschluss Drehwertmessungen unterzogen. Die gemessenen Werte sind in folgender Tabelle 4.1 dargestellt.

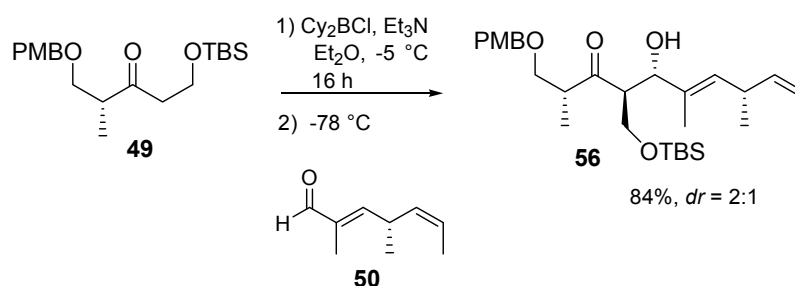
Ester	Zeit (h)	Drehwert $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$
162	0 (sofortiger Umsatz)	+143.0°
162	1.5	+97.4°
162	16	+19.9°

**Tabelle 4.1:** Drehwertmessungen des Esters **162**.

Der Tabelle lässt sich entnehmen, dass der Drehwert des Esters **162** mit der Lagerzeit von Aldehyd **161** stark abnimmt, was auf ein rasches Racemisieren von Aldehyd **161** schließen lässt. Es empfiehlt sich daher der direkte Einsatz von **161** in die WITTIG-Reaktion.

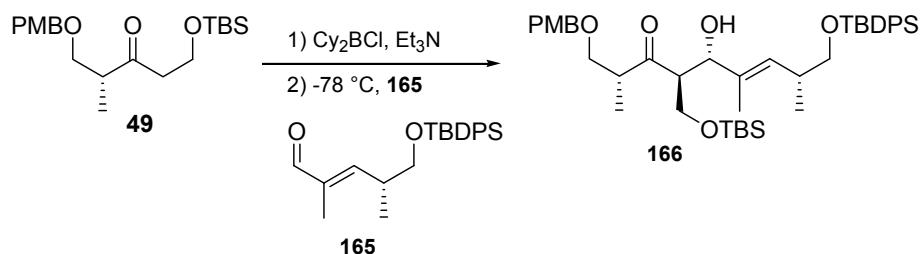
## 4.1.3.3 Abschließende Schritte des C13-C23 Fragments

Der Aufbau des vollständigen C13-C23 Grundgerüsts erfolgte durch eine PATERSON-Aldolreaktion zwischen Keton **49** und Aldehyd **50** (Schema 4.18). Keton **49** wurde hierfür über 16 Stunden bei  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit Dicyclohexylborchlorid **164** enolisiert und anschließend bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  Aldehyd **50** zugetropft. Nach dieser Reaktion wurde Aldol **56** mit einer Ausbeute von 68% und einer mäßigen Diastereoselektivität von 2:1 erhalten. Die Trennung der entstandenen Diastereomere durch Säulenchromatographie stellte sich ebenfalls als sehr aufwendig heraus. Durch die Anwendung von synthetisiertem Dicyclohexylborchlorid **164** anstelle von kommerziell erhältlichem, konnte die Ausbeute in folgenden Versuchen auf 84% gesteigert werden. Das Problem der Diastereoselektivität blieb jedoch bestehen.



**Schema 4.18:** PATERSON-Aldolreaktion zwischen Keton **49** und Aldehyd **50**.

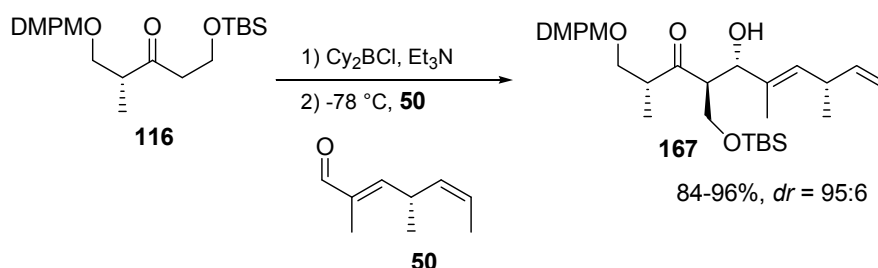
Da eine ähnliche PATERSON-Aldolreaktion mit Keton **49** bereits in einer Fragmentsynthese von LOH *et al.* durchgeführt wurde (Schema 4.19),<sup>[61]</sup> schien zunächst Aldehyd **50** für die mäßige Diastereoselektivität verantwortlich zu sein.



**Schema 4.19:** PATERSON-Aldolreaktion einer Fragmentsynthese von LOH.

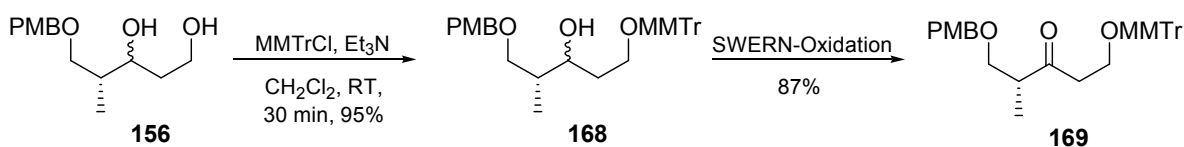
Nach Veröffentlichung der Totalsynthese von Tedanolid (**6**) durch ROUSH<sup>[46]</sup> (Schema 4.20), konnte das allerdings nicht sein. Durch Austausch der PMB-Schutzgruppe von

Keton **49** gegen 2,4-Dimethoxyphenylmethyl konnten auch mit Aldehyd **50** sehr gute Selektivitäten erzielt werden.



**Schema 4.20:** PATERSON-Aldolreaktion von ROUSH *et al.*

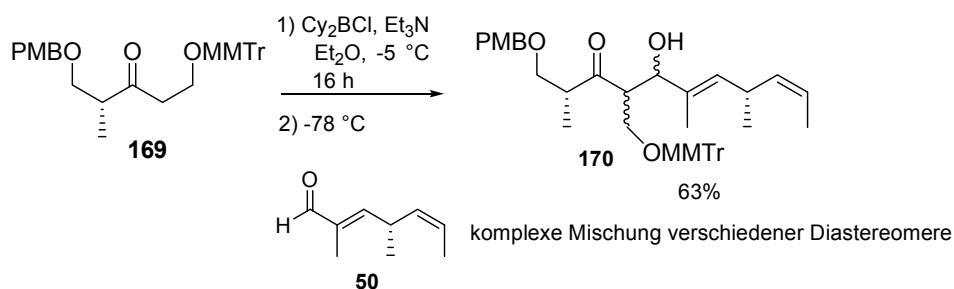
Diese Ergebnisse veranlassten uns zu der Synthese des Monomethoxytrityl-geschützten Ketons **169**. Dazu wurde die primäre Hydroxygruppe von Diol **156** selektiv durch eine stöchiometrische Menge MMTTr-Chlorid geschützt. Eine anschließende SWERN-Oxidation des sekundären Alkohols lieferte Keton **169** mit einer Ausbeute von 87% (Schema 4.21).



**Schema 4.21:** Darstellung des MMTTr-geschützten Ketons **169**.

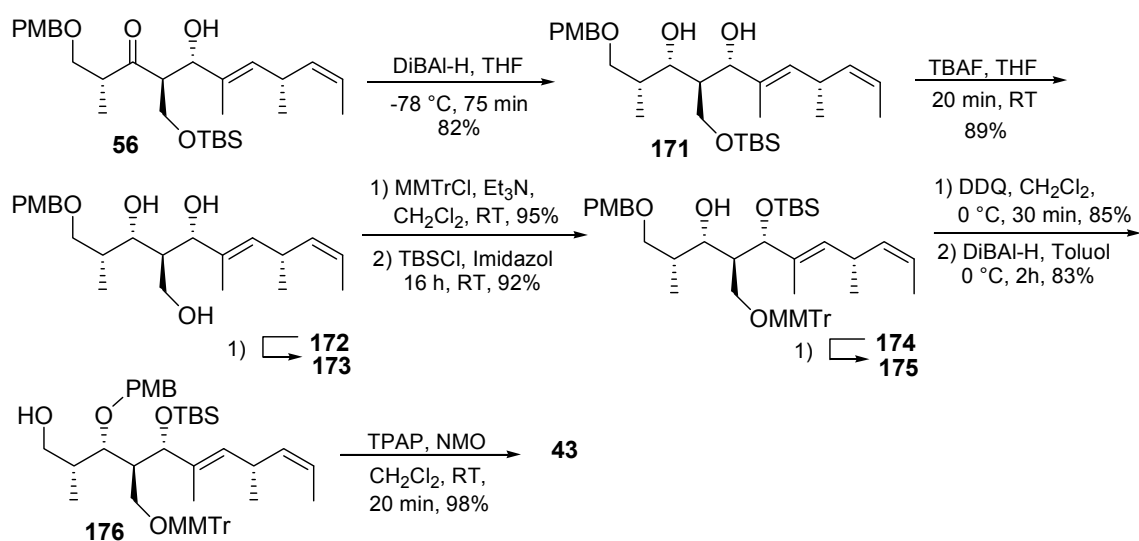
Die Verwendung von Keton **169** in der PATERSON-Aldolreaktion sollte gegebenenfalls die Diastereoselektivität dieser Reaktion erhöhen und eine spätere Umschätzung der primären TBS-Schutzgruppe von Aldol **56** zu Monomethoxytrityl ersparen. Die Aldolreaktion führte allerdings zu einer komplexen Mischung von Diastereomeren, die durch Säulenchromatographie nicht voneinander getrennt werden konnten. Deshalb wurde diese Reaktion nicht weiter verfolgt und die in Schema 4.18 dargestellte Variante verwendet (Schema 4.22).





**Schema 4.22:** PATERSON-Aldolreaktion von Keton **169** und Aldehyd **50**.

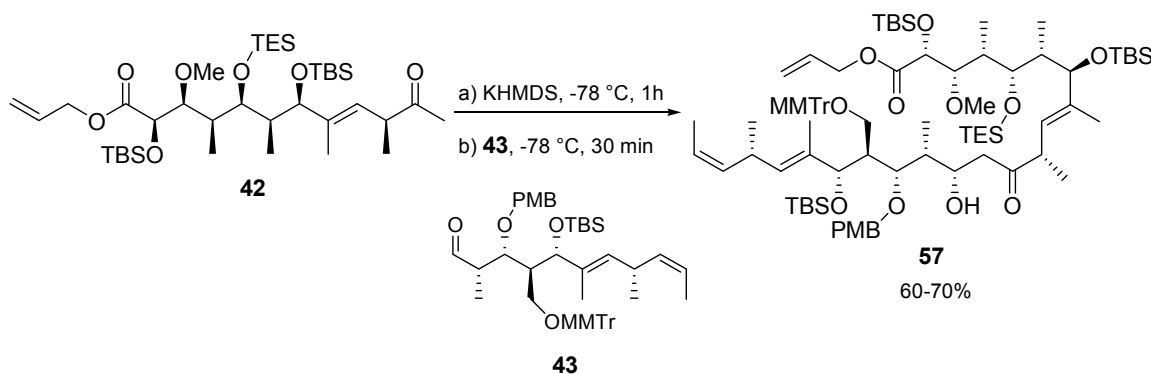
Im Anschluss folgte die Fertigstellung des C13-C23 Aldehyds **43**. Die C15-Carbonylgruppe wurde mit DiBAL-H selektiv zum *syn*-Diol **171** reduziert (Schema 4.23).<sup>[64]</sup> Der Nachweis für das Vorliegen des *syn*-Diols wurde von EHRlich anhand der Überführung von Diol **171** in das entsprechende Acetonid durchgeführt.<sup>[65,66]</sup> Im Folgenden fand der Austausch der TBS-Schutzgruppe gegen die MMTr-Schutzgruppe statt. Dazu wurde der TBS-Ether mit TBAF gespalten und Triol **172** erhalten. Die verschiedenen Hydroxygruppen von **172** wiesen hohe Reaktivitätsunterschiede auf, so dass im Anschluss eine selektive Schützung der jeweiligen Hydroxygruppe möglich war. Triol **172** wurde zunächst mit einem geringen Überschuss an MMTr-Chlorid zu Diol **173** umgesetzt. Danach wurde die allylische Hydroxygruppe als TBS-Ether geschützt und der primäre PMB-Ether **174** mit DDQ zu PMP-Acetal **175** oxidiert. Durch eine abschließende Oxidation mit TPAP und NMO wurde Aldehyd **43** erhalten.



**Schema 4.23:** Abschließende Schritte zu Aldehyd **43**.

#### 4.1.4 Kupplung der Fragmente und abschließende Schritte zu Desepoxytedanolid

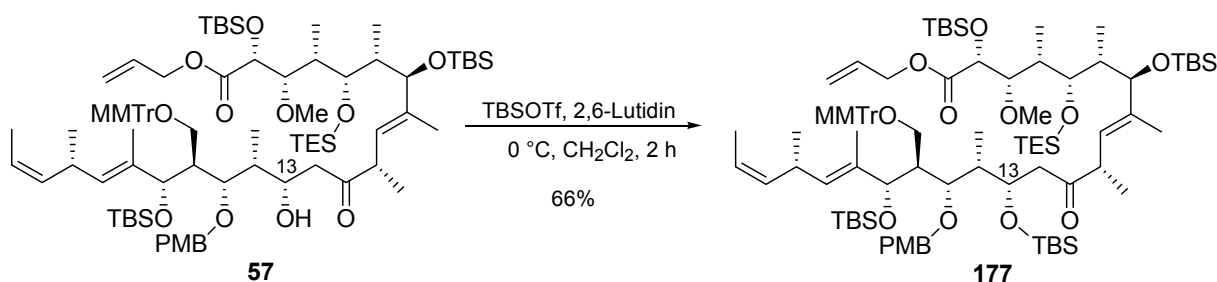
Die Kupplung von C1-C12 Methylketon **42** und C13-C23 Aldehyd **43** erfolgte unter den von HÄßFELD optimierten Reaktionsbedingungen (Schema 4.24).<sup>[35]</sup> Dabei die Keton **43** mit KHMDS bei -78 °C eine Stunde lang enolisiert. Anschließend wurde Aldehyd **43** langsam hinzugetropft und. Die Ausbeute betrug 60-70%, wobei das gewünschte Felkin Produkt **57** zusammen mit weiteren Diastereomeren erhalten wurde.



**Schema 4.24:** Kupplung der Fragmente nach HÄßFELD-Bedingungen.

Die Trennung dieses Diastereomerengemisches erwies sich als schwierig. Durch eine erste Säulenchromatographie konnte Keton **42** reisoliert werden. Aldehyd **43** wurde hingegen vollständig umgesetzt. Im Folgenden gelang die Trennung des Diastereomerengemisches von **57** durch HPLC.

Im Anschluss wurde die C13 Hydroxygruppe als TBS-Ether geschützt (Schema 4.25). Dabei zeigte sich, dass die Qualität des TBS-Triflates den entscheidenden Faktor für das Gelingen der Reaktion darstellte. Die Ausbeuten mit kommerziell erhältlichem TBS-Triflat lagen zwischen 55-60%. Der Grund für diese mäßige Ausbeute lag in der konkurrierenden Retro-Aldolreaktion. Im Laufe dieser Dissertation konnte die Ausbeute dieser Reaktion durch den Einsatz von selbst hergestelltem TBS-Triflat<sup>[67]</sup> auf 65% gesteigert werden.

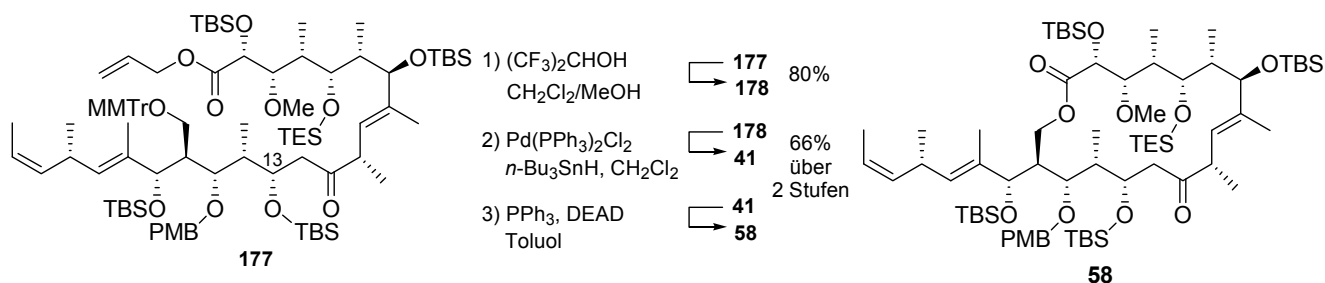


**Schema 4.25:** Schutz der C13 Hydroxygruppe als TBS-Ether **177**.

Im weiteren Verlauf der Synthese wurde der MMTr-Ether gespalten, so dass die primäre Hydroxygruppe für die anschließende Macrolactonisierung zur Verfügung stand (Schema 4.26). Die Entschützung erfolgte mit Hexafluorisopropanol als schwacher Säure und Methanol als Abfangreagenz für das entstandene Tritylkation. Der Einsatz von Schwefel-Nucleophilen anstelle von Methanol wurde ebenfalls getestet, dadurch ergab sich allerdings keine Verbesserung der Ausbeute.

Die Spaltung des Allylesters wurde mit Tri-*n*-butylzinnhydrid durch Palladium(0)-Katalyse vorgenommen.<sup>[44,68]</sup> Als Palladiumquelle diente Bis-(triphenylphosphin)-palladium-(II)chlorid, das *in situ* zu Palladium(0) reduziert wurde. Das generierte  $\eta^3$ -Allylpalladium-Kation wurde ebenfalls reduziert und Palladium(0) regeneriert.

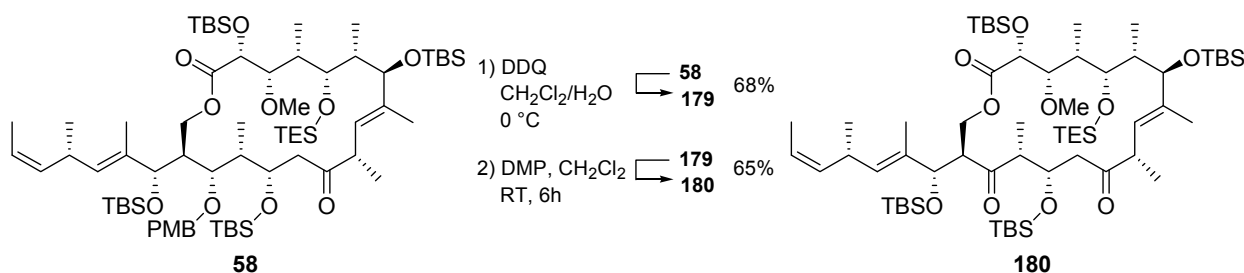
Die anschließende Macrolactonisierung der *seco*-Säure **41** wurde unter Anwendung des MITSUNOBU-Protokolls erzielt.<sup>[33]</sup> Im Vergleich dazu führte die Umsetzung von **41** unter YAMAGUCHI-Bedingungen<sup>[69]</sup> zu keiner Macrocyclisierung (Schema 4.26).



**Schema 4.26:** Synthetische Schritte bis zu Macrolacton **58**.

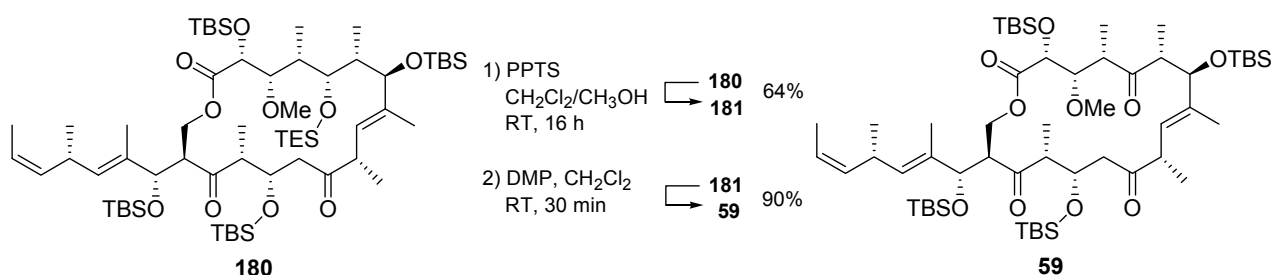
Die nachfolgende Synthesesequenz bestand aus der schrittweisen Spaltung der PMB- und der TES-Schutzgruppe sowie der Oxidation der resultierenden

Hydroxygruppen zu Triketon **59**. Dazu wurde PMB-Ether **58** durch die sukzessive Zugabe von DDQ umgesetzt (Schema 4.27). Die anschließende Oxidation der C15 Hydroxygruppe erfolgte mit DESS-MARTIN-Periodinan, wobei aufgrund der sterischen Abschirmung dieser Hydroxygruppe ein hoher Überschuss an Oxidationsmittel und lange Reaktionszeiten nötig waren. Im Unterschied zu der der Totalsynthese von ROUSH wurde keine Bildung eines Halbacetals beobachtet (vgl. Kapitel 3.3). Als Ursache hierfür wird die komplementäre (15*S*)-Konfiguration des ROUSH-Fragments angesehen.<sup>[65]</sup>



**Schema 4.27:** Entschützung von PMB und Oxidation an C15.

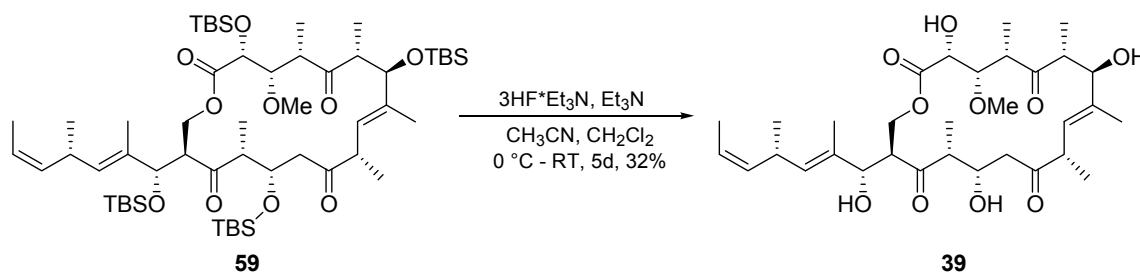
Der TES-Ether an C5 wurde durch Pyridinium *para*-toluolsulfonat (PPTS) entschützt und die Oxidation der freien C5 Hydroxygruppe mit DESS-MARTIN-Periodinan durchgeführt (Schema 4.28). Im Gegensatz zu der Oxidation an C15 verlief diese Reaktion ohne hohen Überschuss an Oxidationsmittel.



**Schema 4.28:** Entschützung des C5 Alkohols und Oxidation zu Triketon **59**.

Den letzten Schritt zu Desepoxytedanolid **39** stellte die Entschützung der vier verbliebenen TBS-Ether dar, wofür ein Komplex aus Fluorwasserstoff und Triethylamin verwendet wurde (Schema 4.29). Zur weiteren Pufferung der Acidität der Säure wurde zusätzliches Triethylamin hinzugegeben. Die Entschützung verlief über mehrere partiell TBS-entschützte Zwischenprodukte, was auf eine statistisch

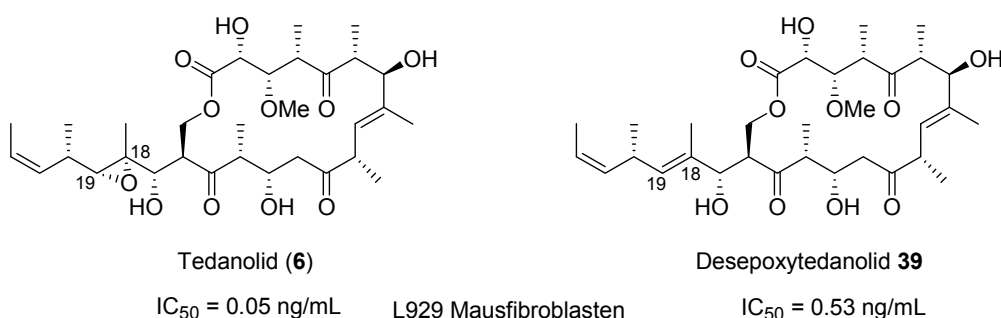
ablaufende Reihenfolge der Abspaltung schließen ließ. Letztendlich hat sich ein Zustand eingestellt, bei dem drei polare Komponenten zu erkennen waren. Das polarste Produkt stellte hierbei Desepoxytedanolid **39** dar, die anderen zwei Komponenten besaßen noch jeweils eine bzw. zwei TBS-Gruppen.



**Schema 4.29:** Entschützung von Triketon **59** zu Desepoxytedanolid **39**.

#### 4.1.5 Vergleich der biologischen Aktivität von Tedanolid und Desepoxytedanolid

Die Untersuchungen der biologischen Aktivität von Tedanolid (**6**) und Desepoxytedanolid **39** wurden am Helmholtz-Institut für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig durchgeführt. Beide Naturstoffe wurden gegen die Standardmauszelllinie L929 getestet und in einem Proliferationsessay folgende  $IC_{50}$ -Werte bestimmt (Abbildung 4.1):



**Abbildung 4.1:** Gegen L929 Mausfibroblasten bestimmte  $IC_{50}$ -Werte von Tedanolid (**6**) und Desepoxytedanolid **39**.

Diesen Daten ist zu entnehmen, dass die biologische Aktivität von Desepoxytedanolid **39** um den Faktor Zehn geringer ist als die von Tedanolid (**6**). Das bedeutet, dass die Entfernung des Epoxids zu keinem vollständigen Verlust der biologischen

Aktivität des Naturstoffs **6** führt. Desepoxytedanolid **39** stellt mit einem  $IC_{50}$  von 0.53 ng/mL eine biologisch sehr potente Verbindung dar.

Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass bei der Bindung der Tedanolide **6-10** an die 60S ribosomale Untereinheit die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Epoxid und dem Ribosom erfolgt, und somit keine kovalente Bindung entsteht. MOORE *et al.* kamen für die Bindung von 13-Deoxytedanolid (**7**) an die 50S ribosomale Untereinheit von *Haloarcula marismortui* zu einem ähnlichen Ergebnis. In diesem Fall liegt zwischen der Hydroxygruppe an C17, dem C18/19 Epoxid und der Base des Ribosoms C2431(2394) ebenfalls eine Wasserstoffbrückenbindung vor (vgl. Kapitel 1.16).

Die stark verminderte biologische Aktivität von Desepoxymyriaporon 3/4 **28** und **29** wurde von TAYLOR *et al.* durch die Änderung der globalen Konformation dieser Verbindungen begründet (vgl. Kapitel 1.1.7). Bezogen auf die Tedanolide **6-10** könnte die Anwesenheit der nördlichen Hemisphäre bzw. des Macrolactons die Stabilisierung der globalen Konformation bedeuten, wodurch die Entfernung des Epoxids zu keinem bedeutenden Aktivitätsverlust führt.

Tedanolid (**6**) wurde am Helmholtz-Institut für Infektionsforschung inzwischen auch gegen andere Krebs- und Primärzellen getestet. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle 4.2 dargestellt.<sup>[70]</sup>

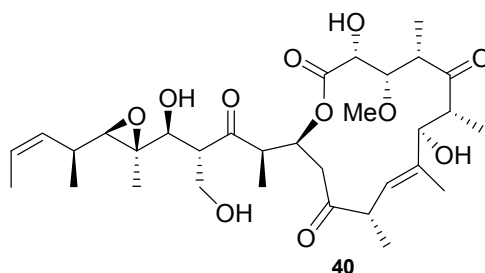
	Zelllinie	$IC_{50}$
1	KB-3-1 (HeLa-Klon)	0.2 ng/mL
2	KB-V1 (mdr KB) w/o Verapamil	1.0 ng/ml
3	SW-480 (Darmkrebs)	0.05 ng/mL
4	CD31(-) primäre humane Vorhautfibroblasten	0.09 ng/mL

**Tabelle 4.2:** Ergebnisse der biologischen Tests mit Tedanolid (**6**).

Tedanolid (**6**) weist gegen alle getesteten Zelllinien eine sehr hohe Aktivität auf. Die bestimmten  $IC_{50}$ -Werte liegen für alle Zelllinien außer bei Eintrag 2 unter 1.0 ng/mL. Durch die hohe Aktivität gegen CD31(-) primäre Vorhautfibroblasten wurde allerdings festgestellt, dass für Tedanolid (**6**) kein Unterschied in der Spezifität zwischen gesunden und Krebszellen vorliegt.

#### 4.1.6 Synthese des 14-gliedrigen Macrolactons

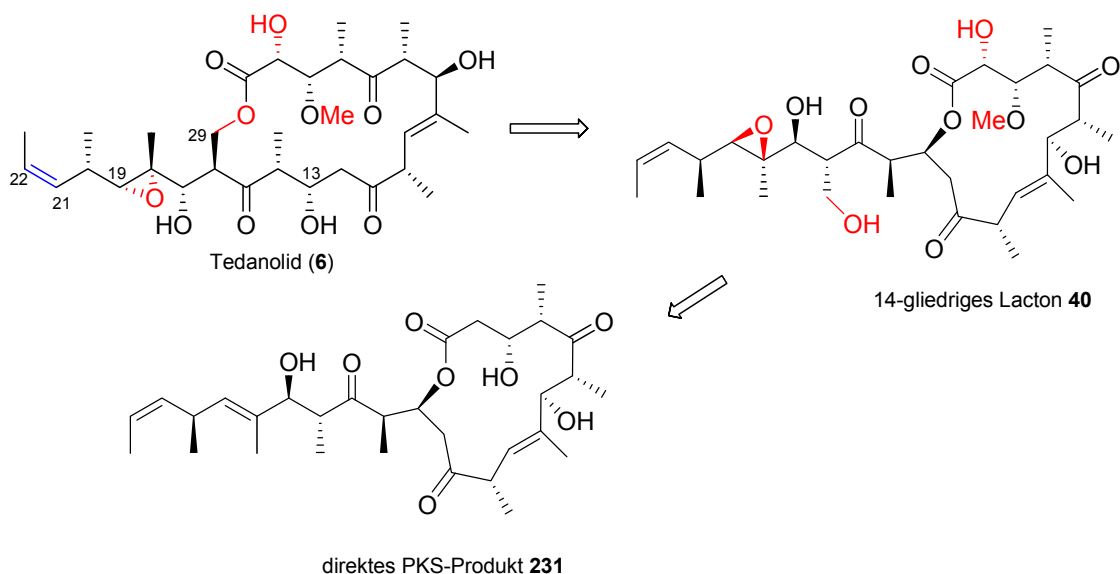
Im Rahmen dieser Dissertation wurde ebenfalls an der Synthese des Tedanolid-Derivats **40** gearbeitet (Abbildung 4.2). Dieses 14-gliedrige Lacton **40** stellte aufgrund seiner von Tedanolid (**6**) abweichenden Ringgröße ein sehr interessantes synthetisches Ziel dar. Nach Abschluss der Totalsynthese war die Überprüfung der biologischen Aktivität dieses Macrolactons **40** und dessen Wirkmechanismus geplant.



**Abbildung 4.2:** 14-gliedriges Macrolacton **40**.

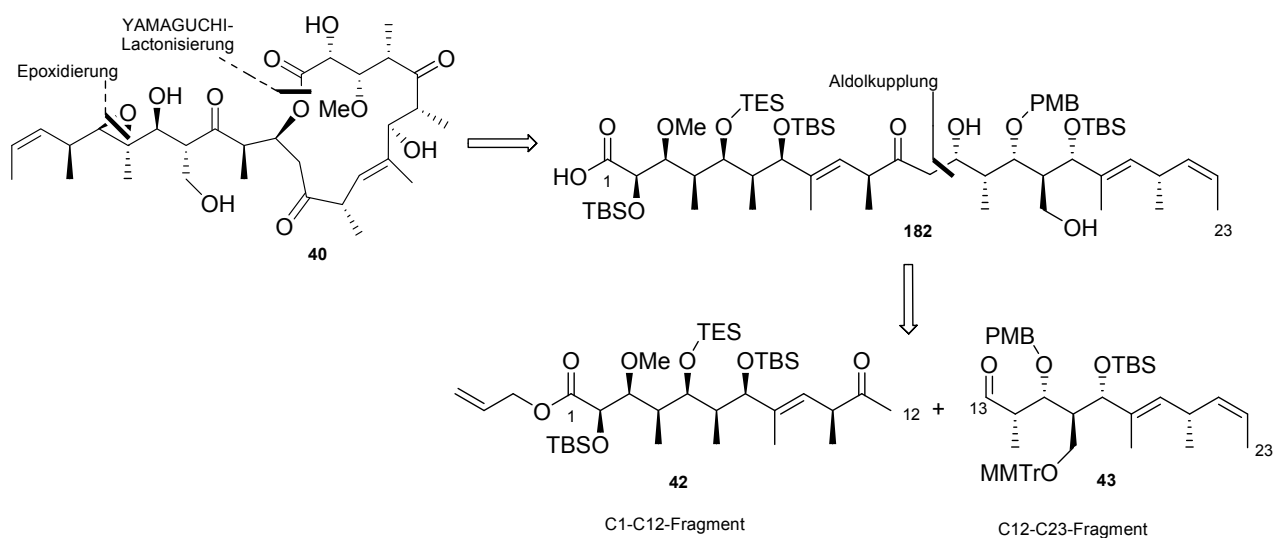
Vom Standpunkt der Polyketid-Biosynthese (PKS) betrachtet, weisen die 18-gliedrigen Tedanolide **6-10** strukturelle Besonderheiten auf. Das C21/22 Olefin könnte durch Isomerisierung oder durch Eliminierung einer Hydroxygruppe entstanden sein, das C18/19 Epoxid, die C2 Hydroxygruppe und der C29 Alkohol stammen wahrscheinlich aus Post-PKS Oxidationen. Darum wurde angenommen, dass das direkte Produkt der Polyketid-Biosynthese ein Macrolacton anderer Ringgröße war, das sich durch Post-PKS-Modifikationen in das 18-gliedrige Macrolacton **6** umlagert hat. Eine Lactonisierung war hierbei über eine der beiden sekundären Hydroxygruppen an C13 oder C17 möglich. Durch Cyclisierung mit der C13 Hydroxy-

gruppe hätte sich zuerst Lacton **182** gebildet, das sich nach Entstehung des C29 Alkohols in **6** umlagert (Schema 4.30).



**Schema 4.30:** Mögliches direktes PKS-Produkt **182** und Umlagerung zu Tedanolid (**6**)

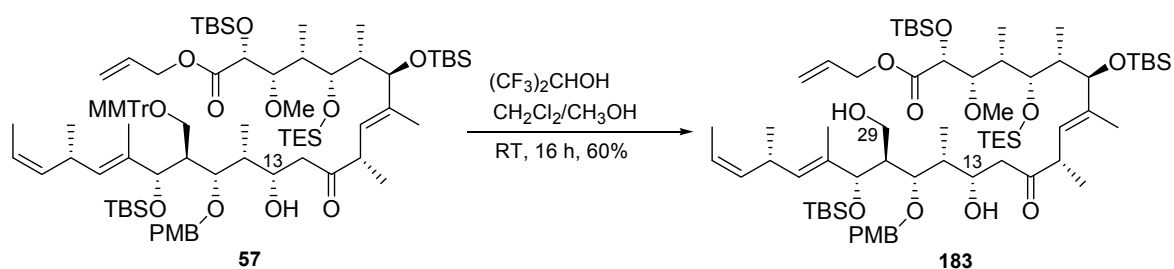
Die Retrosynthese von Macrolacton **40** ist in Schema 4.31 abgebildet.<sup>[65]</sup> Die Einführung des Epoxids sollte als letzter synthetischer Schritt stattfinden. Das sollte Probleme durch nucleophile oder säurebedingte Öffnungen während der Synthese vermeiden und gleichzeitig die Darstellung eines Desepoxyderivats ermöglichen.



**Schema 4.31:** Retrosynthese des 14-gliedrigen Macrolactons **40**.

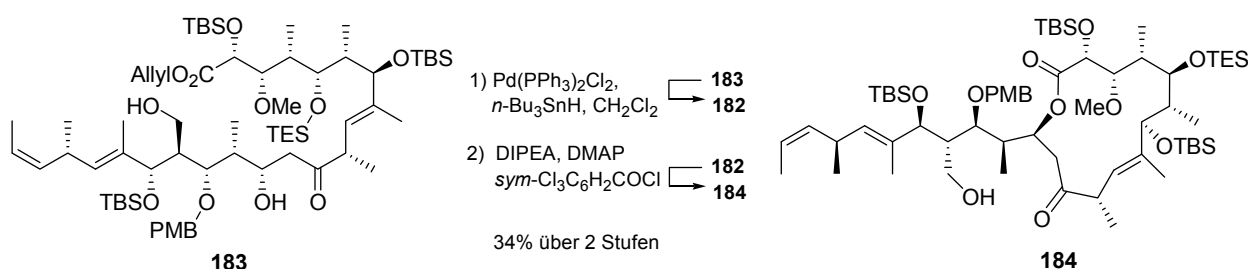


Die Retro-YAMAGUCHI-Macrolactonisierung führte zu *seco*-Säure **182**, bei der im Unterschied zur Tedanolid-Synthese die C13 Hydroxygruppe nicht geschützt vorlag (Kapitel 3.1). Eine folgende Retroaldolreaktion ließ die Säure **182** auf C1-C12 Methylketon **42** und C13-C23 Aldehyd **43** zurückführen. Dadurch war es möglich die Synthese des 14-gliedrigen Macrolactons **40** ausgehend von Kupplungsprodukt **57** zu beginnen. Dabei wurde die Abspaltung der MMTr-Schutzgruppe mit Hexafluor-isopropanol und Methanol durchgeführt, wodurch der primäre Alkohol an C29 freigesetzt wurde (Schema 4.32).



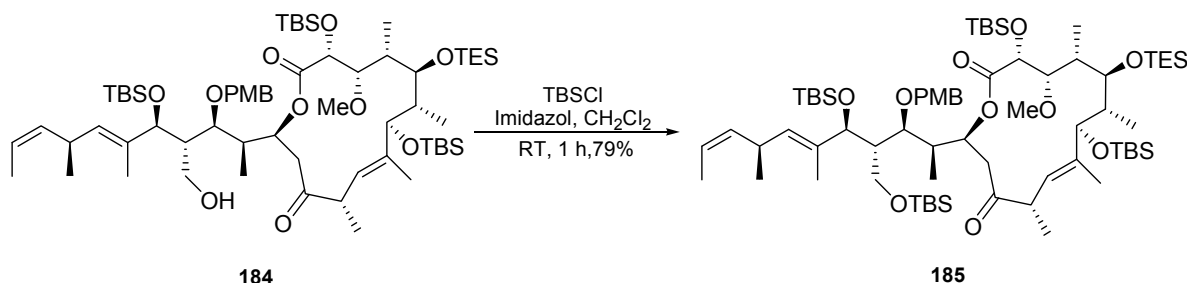
**Schema 4.32:** Abspaltung der MMTr-Schutzgruppe von **57**.

Im nächsten Schritt wurde der Allylester gespalten (Schema 4.33). Dies erfolgte mit Tri-*n*-butylzinnhydrid und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ . Die erhaltene *seco*-Säure **182** konnte ohne weitere Reinigung in die anschließende Macrolactonisierung eingesetzt werden, wobei kurze Lagerungszeiten der Säure **182** die besten Ausbeuten des Macrolactons **184** ergaben. Obwohl die C29 Hydroxygruppe sterisch weniger gehindert war als der Alkohol an C13, wurde in der folgenden YAMAGUCHI-Cyclisierung ausschließlich das 14-gliedrige Lacton **184** gebildet. Die Bevorzugung des C13 Alkohols machte das 14-gliedrige Macrolacton **40** als Produkt der Polyketid-Biosynthese noch wahrscheinlicher.



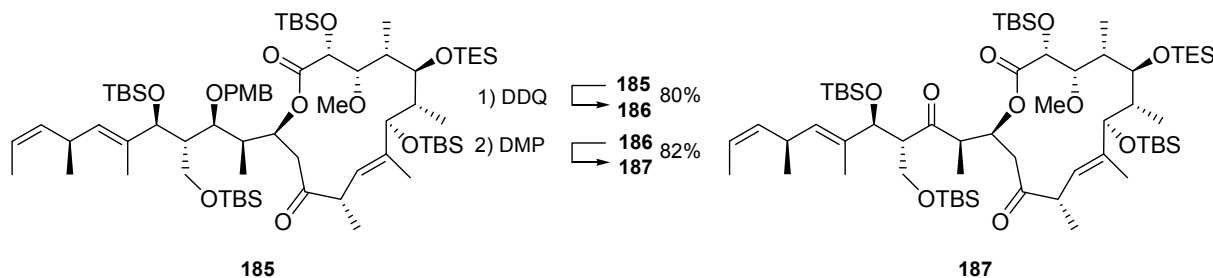
**Schema 4.33:** Allylesterspaltung und YAMAGUCHI-Macrolactonisierung zu **184**.

Anschließend wurde der primäre Alkohol an C29 wieder geschützt. Da diese Hydroxygruppe bis zum Zeitpunkt der Spaltung der TBS-Ether geschützt mitgeführt werden sollte, wurde auch sie in einen TBS-Ether überführt (Schema 4.34).



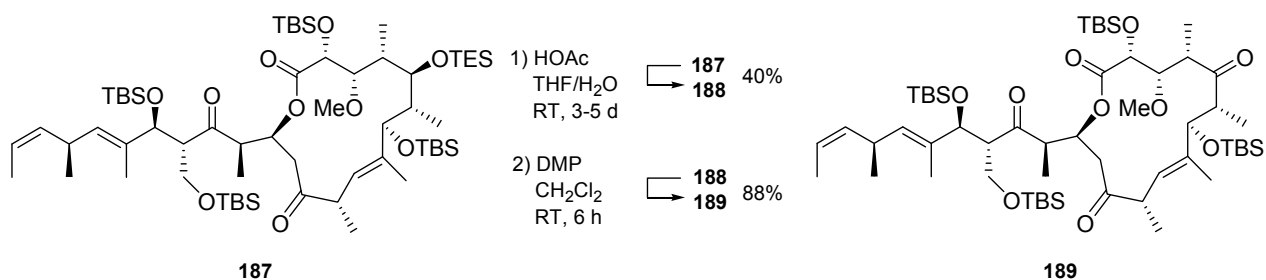
**Schema 4.34:** Schutz der C29 Hydroxygruppe mit TBS-Chlorid.

Als nächstes wurden die Schutzgruppen an C5 und C15 nacheinander entfernt und die freien Hydroxygruppen zu Carbonylgruppen oxidiert. Dazu wurde der PMB-Ether an C15 mit DDQ entfernt und die Oxidation der freien Hydroxygruppe mit DESS-MARTIN-Periodinan zu Diketon **187** durchgeführt (Schema 4.35).



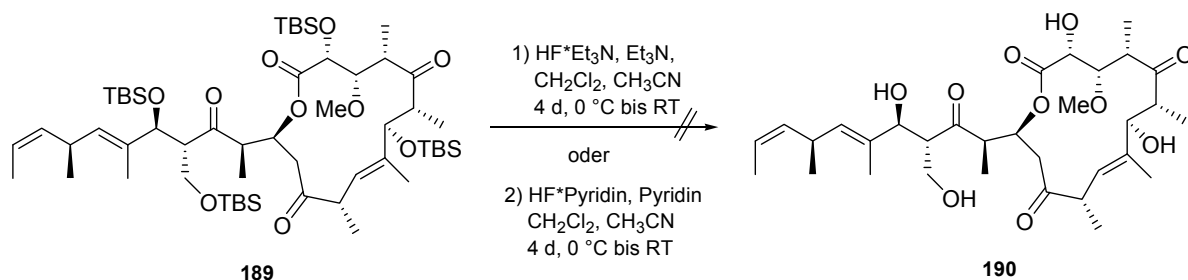
**Schema 4.35:** Spaltung der PMB-Gruppe und Oxidation mit DESS-MARTIN Periodinan.

Im nächsten Schritt erfolgte die selektive Spaltung des TES-Ethers. Da diese gegenüber sauren Reaktionsbedingungen eine viel geringere Halbwertszeit aufweisen als TBS-Ether, war die Durchführung dieser Reaktion unter schwach sauren Bedingungen mit Essigsäure möglich. Ein Nachteil dieser Methode stellte allerdings die lange Reaktionszeit dar, wodurch nach einiger Zeit auch die Entschützung des C29 TBS-Ethers einsetzte. Die mäßige Ausbeute erscheint akzeptabel, da ein Großteil des Eduktes **187** reisoliert werden konnte. Die anschließende Oxidation des C5 Alkohols verlief mit DESS-MARTIN-Periodinan problemlos zu Triketon **189** (Schema 4.36).



**Schema 4.36:** Entschützung des TES-Ethers und Oxidation zum Triketon **189**.

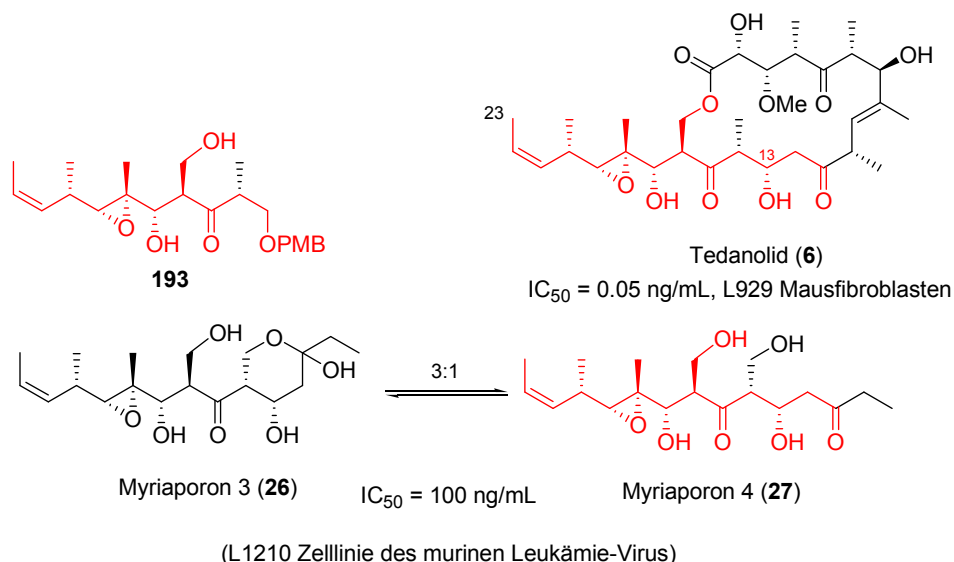
Abschließend sollte die Entschützung der TBS-Ether zum 14-gliedrigen Desepoxy-Macrolacton **40** erfolgen (Schema 4.37). Dazu wurden die sehr milden Komplexe von Fluorwasserstoff mit Triethylamin und Pyridin getestet. Um die Acidität des Fluorwasserstoffs weiter zu puffern, wurde zusätzlich Base zugegeben. Durch diese Methoden wurde allerdings nicht das gewünschte Desepoxy-Macrolacton **190** erhalten. Es wurde ausschließlich Zersetzung des Silylethers **189** beobachtet, wobei kein weiteres definiertes Produkt isoliert werden konnte.



**Schema 4.37:** Nicht-erfolgte TBS-Entschützung zum 14-gliedrigen Macrolacton **190**.

## 4.1.7 Synthese von Tedanolid-Teilstrukturen

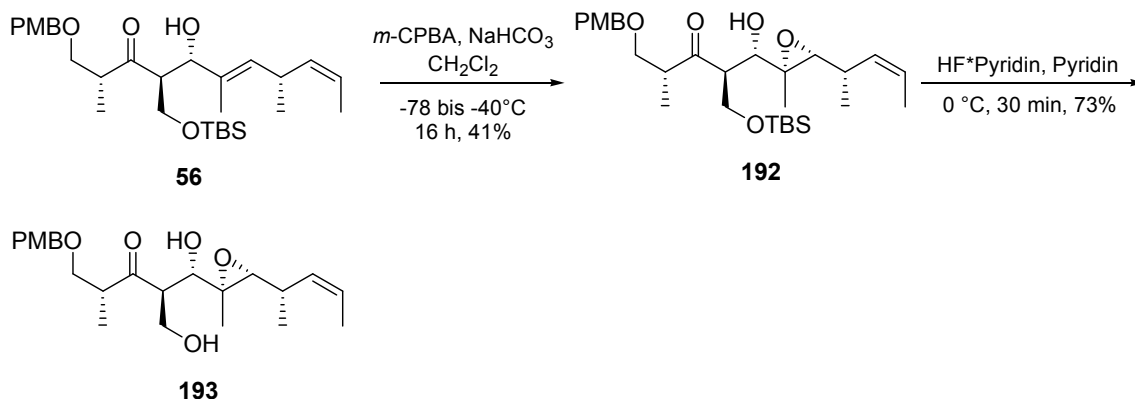
In einem weiteren Projekt dieser Dissertation wurde die Synthese von verschiedenen Teilstrukturen der Süd- und Nordhälfte Tedanolids (**6**) vorgenommen. Da die in Kapitel 1.1.7 beschriebenen hoch cytotoxischen Myriaporone 3/4 (**26/27**) exakt den C10/23 Teilausschnitt Tedanolids (**6**) repräsentieren, sollte herausgefunden werden wie sich das Fehlen der nördlichen Hemisphäre und des Macrolactons auf die biologische Aktivität der Südhälfte von Tedanolid auswirkte. Zum anderen sollte die Bedeutung des C18/19 Epoxids geklärt werden. In der folgenden Abbildung 4.5 sind Myriaporon 4 (**27**), Tedanolid (**6**) und die erste synthetisierte Teilstruktur **193** abgebildet. Das gemeinsame Strukturelement dieser Verbindungen ist rot gekennzeichnet (Abbildung 4.3).



**Abbildung 4.3:** Vergleich der südlichen Hemisphäre Tedanolids (**6**) mit Myriaporon 4 (**27**) und Epoxid **193**.

Die Synthese der oben gezeigten Teilstruktur **193** wurde ausgehend von Aldolprodukt **56** vorgenommen (Schema 4.38). Die Epoxidierung gelang mit einer substöchiometrischen Menge *m*-CPBA tiefen Reaktionstemperaturen nach den Bedingungen der Myriaporon-Synthese von TAYLOR.<sup>[22]</sup> Der Umsatz war eher mäßig, allerdings konnte Edukt **56** reisoliert werden. Durch den Einsatz von substöchiometrischen Mengen an *m*-CPBA wurde ausschließlich die allylische Doppelbindung epoxidiert. Das *syn*-Produkt **192** wurde durch Koordination der Persäure an die Hydroxygruppe mit sehr guter Diastereoselektivität von 95:5 gebildet (Schema 4.38).

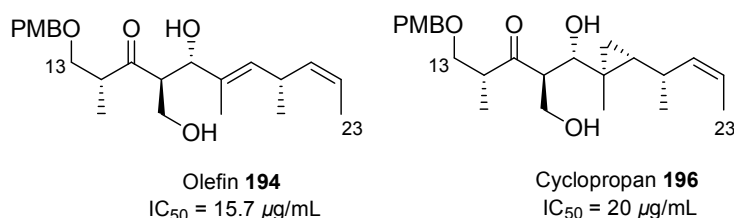
Im nächsten Schritt wurde die TBS-Schutzgruppe durch einen Fluorwasserstoff-Komplex mit Pyridin und zusätzlichem Pyridin abgespalten, wodurch Epoxid **193** mit einer guten Ausbeute erhalten wurde.



**Schema 4.38:** Synthese von Epoxid **193**.

Teilstruktur **193** wurde gegen die Standardmauszelllinie L929 getestet und ein IC<sub>50</sub>-Wert von 40 µg/mL bestimmt. Im Vergleich zu Tedanolid (**6**) wies Verbindung **193** eine um den Faktor 8\*10<sup>5</sup> verringerte Aktivität auf. Für Strukturen dieser Größe lag dieser Wert jedoch in einem guten Bereich.

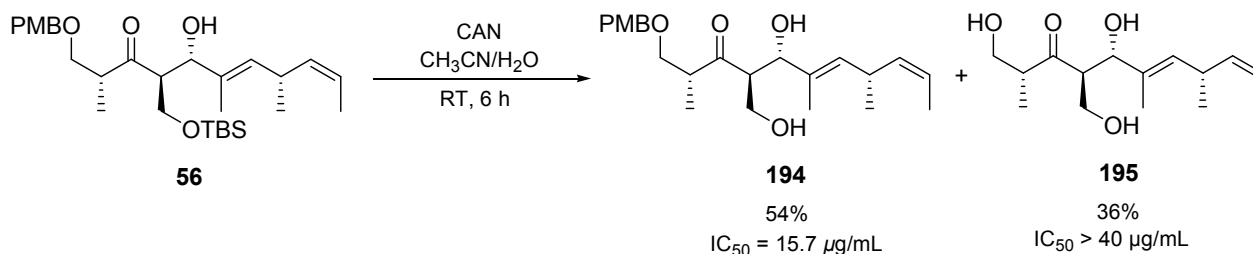
Anschließend wurde der Einfluss des Epoxids auf die Cytotoxizität der Teilstrukturen durch die Synthese von Olefin **194** und Cyclopropan **196** vorgenommen (Abbildung 4.5). Die IC<sub>50</sub>-Werte von **194** und **196** veranschaulichen, dass die Abwesenheit des Epoxids keinen erheblichen Verlust der biologischen Aktivität bedeutet. Bemerkenswert ist sogar die höhere Aktivität von Olefin **194** gegenüber den Verbindungen **193** und **196**.



**Abbildung 4.5:** Olefin **194** und Cyclopropan **196**.

Die Darstellung von Olefin **194** erfolgte ausgehend von **56** durch Abspaltung des TBS-Ethers mit einem Fluorwasserstoff-Komplex mit Triethylamin. Da auch die

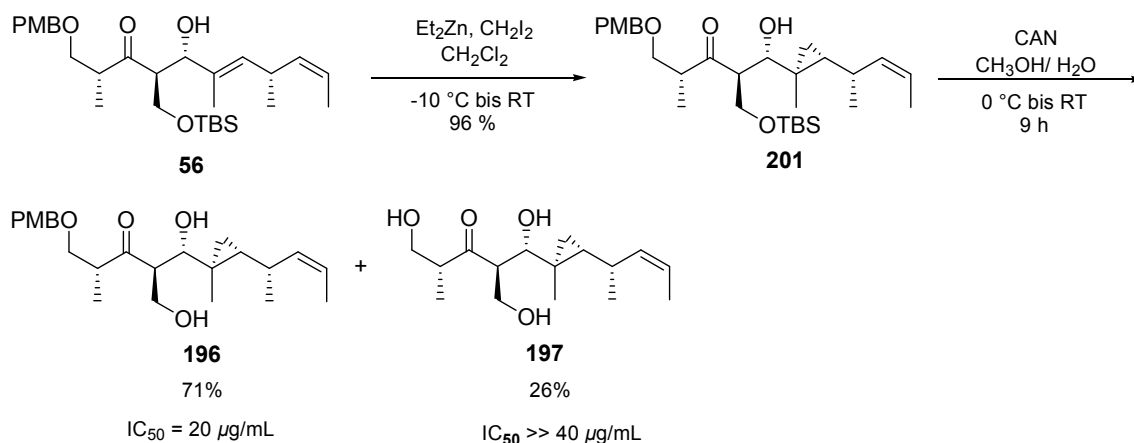
Bedeutung der PMB-Gruppe auf die Aktivität dieser Verbindungen untersucht werden sollte, wurde auch die gleichzeitige Abspaltung der TBS- und PMB-Schutzgruppen mit Cerammoniumnitrat (CAN) vorgenommen. Olefin **194** und **195** wurden dadurch in einem Schritt erhalten (Schema 4.39).



**Schema 4.39:** Darstellung der Olefine **194** und **195**.

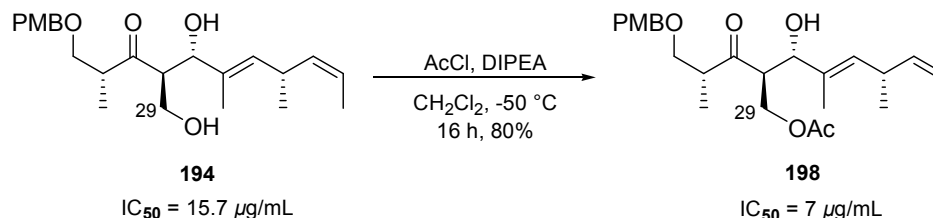
Die in Schema 4.39 gezeigten IC<sub>50</sub>-Werte zeigen, dass das Olefin **194** mit der PMB-Schutzgruppe gegenüber Verbindung **195** eine höhere Aktivität besaß. Das heißt, dass sich ein raumerfüllender Substituent an dieser Position günstig auf die Bioaktivität ausübt.

Die Cyclopropanierung von **56** erfolgte durch Anwendung des SIMMONS-SMITH-Protokolls<sup>[71]</sup> (Schema 4.40). Durch den dirigierenden Effekt der allylischen Hydroxygruppe wurde in diesem Fall ausschließlich das gewünschte Produkt **210** erhalten. Die anschließende Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit CAN ging wieder mit einer partiellen Entschützung des PMB-Ethers einher, so dass Cyclopropan **196** und **197** mit einer sehr guten Gesamtausbeute erhalten wurden.



**Schema 4.40:** Cyclopropanierung von **56** und Entschützung zu **196** und **197**.

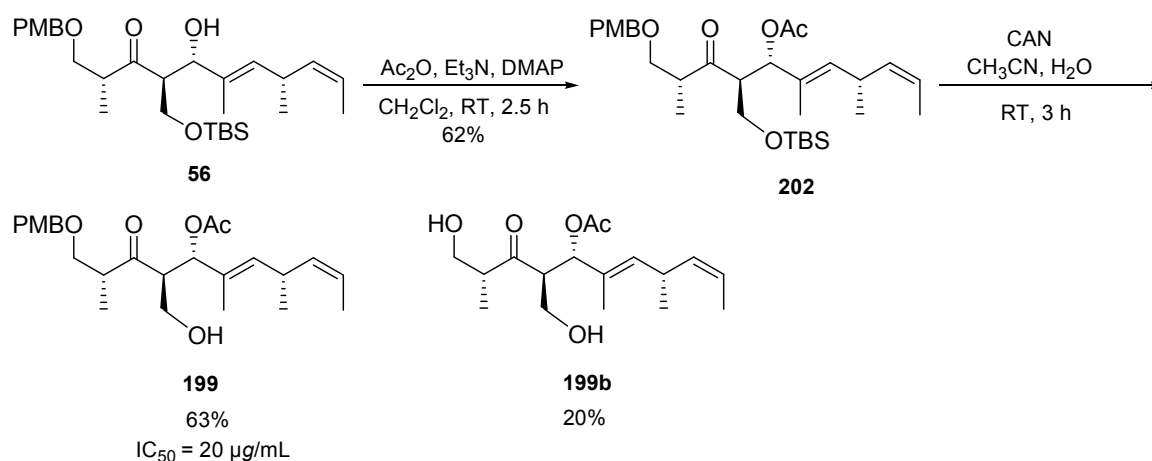
Im Folgenden wurde der Einfluss der freien, primären Hydroxygruppe von Olefin **194** auf die Aktivität dieser Verbindung überprüft. Dafür wurde die C29 Hydroxygruppe mit Acetylchlorid und *N,N*-Diisopropylethylamin als Acetat geschützt.



**Schema 4.41:** Acetylierung von Diol **194**.

Die Reaktion erfolgte bei tiefen Temperaturen, um die Schützung der allylischen Hydroxygruppe auszuschließen. Acetat **198** wurde dabei mit einer guten Ausbeute erhalten. Die Einführung des Acetats steigerte die Aktivität dieser Verbindung **198** um die Hälfte von **194**. Diese Beobachtung stand im Einklang mit der höheren Cytotoxizität der Tedanolide **6-10** im Vergleich mit den Myriaporonen **24-27** und wies somit das Macrolacton bzw. das Acetat als aktivitätssteigerndes Strukturelement aus (vgl. Kapitel 4.4).

Zuletzt sollte die Auswirkung der Acetylierung der allylischen Hydroxygruppe bei freier primärer Hydroxygruppe untersucht werden. Die Struktur-Aktivitäts-Studien von FUSETANI *et al.* ergaben für den analogen Fall bei 13-Deoxytedanolid (**7**) einen erheblichen Verlust der Aktivität. Für die Darstellung dieser Teilstruktur **199** wurde Aldolprodukt **56** zunächst mit Essigsäureanhydrid acetyliert, dann wurde die primäre TBS-Schutzgruppe unter Anwendung von Cerammoniumnitrat abgespalten.

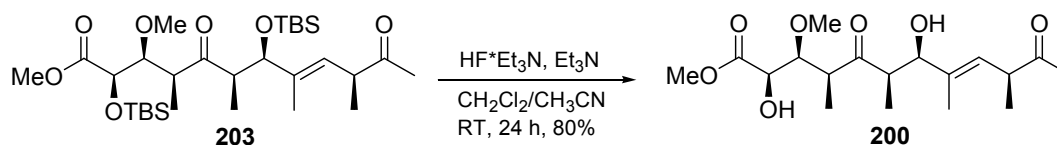


**Schema 4.42:** Synthese von Acetat **199**.

Acetat **199** wies einen um 13  $\mu\text{g/mL}$  niedrigeren  $\text{IC}_{50}$ -Wert gegen die Standardmauszelllinie L929 auf. Diese Aktivitätsminderung stimmte mit den Ergebnissen von FUSETANI *et al.* Überein. Nur die Acetylierung der Hydroxygruppe führte zu einer Verbesserung der Aktivität, über die auch bei den Tedanoliden **6-10** das Macrolacton geschlossen wurde. Acetat **199b** wurde zum heutigen Zeitpunkt noch nicht getestet. Durch das Fehlen des PMB-Ethers wird es vermutlich auch bei dieser Verbindung zu einer Verminderung der Aktivität kommen.

Im Vergleich mit der südlichen Hemisphäre wurde der Nordhälfte Tedanolids **42** bezüglich der pharmakologischen Aktivität eine untergeordnete Rolle zugeordnet. Es wurde vermutet, dass dieses C1-C12 Fragment ausschließlich für die Stabilisierung der Ringkonformation des Macrocyclus **6** verantwortlich ist. Aus diesem Grund erfolgte die Synthese des in Schema 4.43 dargestellten Derivats des C1-C12 Fragments **200**. Anschließend Tests gegen L-929 Mausfibroblasten dieser Teilstruktur **200** zeigten keine biologische Aktivität dieser Verbindung. Dieses Ergebnis bestätigte somit die oben genannte Vermutung.

Die Darstellung von Methylketon **200** wurde ausgehend von Disilylether **203** vorgenommen. Durch Anwendung der Bedingungen der globalen Entschützung von Tedanolid (**6**) wurde **200** mit einer guten Ausbeute von 80% erhalten.



**Schema 4.43:** Entschützung von **203** zu C1-C12 Fragment-Derivat **200**.

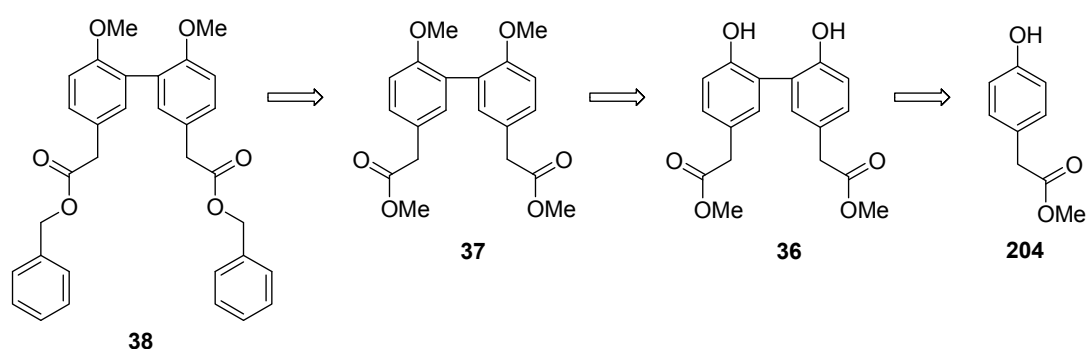


## 4.2 Synthese der *Pf*-Myosin A Inhibitoren

### 4.2.1 Retrosynthese

Ziel dieser Synthese war einen möglichst flexiblen Zugang zu Biphenyl **38** (BIP 3) zu entwickeln, der weitere Strukturmodifikationen zulässt. Aus diesem Grund war der Aufbau der Biaryleinheit **36** (BIP 1) durch eine eisenvermittelte, oxidative Phenolkupplung<sup>[72,75]</sup> von *para*-Hydroxyphenylelessigsäuremethylester (**204**) vorgesehen. Diese biomimetische Kupplungsvariante hat gegenüber anderen Arylkupplungen wie z. B. ULLMANN- oder SUZUKI-Kupplung<sup>[73,74]</sup> den Vorteil, dass Phenole und Phenoether ohne vorherige Aktivierung, wie z. B. Einführung von Halogensubstituenten, verknüpft werden können. Als zweite Kupplungsmöglichkeit sollte eine enzymvermittelte Kupplung getestet werden.<sup>[76]</sup>

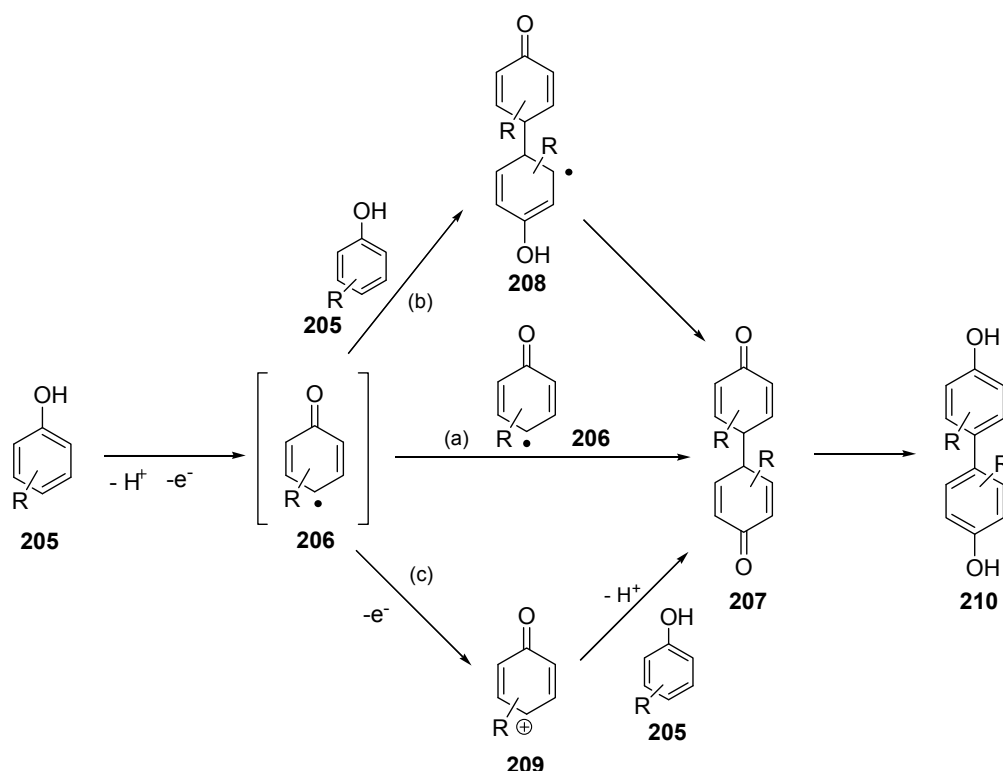
Der Benzylester **38** sollte durch eine Umesterung aus Methylester **37** aufgebaut werden und die Methylierung der Hydroxygruppen sollte ausgehend von Biphenyl **36** (BIP 2) mit den Standardreagenzien für phenolische Hydroxygruppen wie z. B. Dimethylsulfat oder Methyljodid erfolgen. Durch die beschriebene Eisen-katalysierte Phenolkupplung sollte Biphenyl **36** mit *para*-Hydroxyphenylelessigsäuremethylester (**204**) aufgebaut werden (Schema 4.44).



**Schema 4.44:** Retrosynthese von Biphenyl **38**.

4.2.2 Synthese der Biphenyle **36** - **38**

Für den Aufbau von Biaryl **36** wurden zwei Kupplungsvarianten getestet. Dazu wurde *para*-Hydroxyphenylessigsäuremethylester (**204**) mittels einer Eisen-induzierten oxidativen Phenol-Kupplung und einer enzymvermittelten Kupplung mit Meerrettich-Peroxidase des Typs II umgesetzt. Der Mechanismus dieser Reaktionen ist im folgenden Schema 4.45 dargestellt.



**Schema 4.45:** Mechanismus der radikalischen, oxidativen Phenolkupplung und der Enzym-katalysierten Kupplung.<sup>[77]</sup>

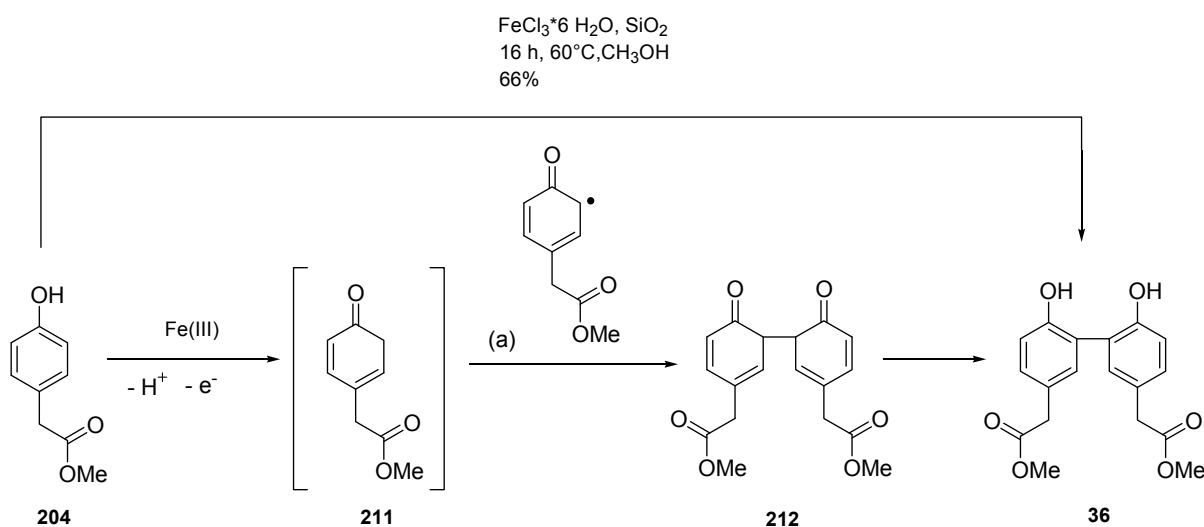
(Zur Übersichtlichkeit werden nur die Reaktionswege des *para*-Radikals aufgeführt).

Bei der Reaktion wird dem Phenol **205** zunächst durch ein Oxidationsmittel ein Elektron und ein Proton entzogen. Das Phenoxyradikal **206** kann im Folgenden auf verschiedene Weise weiterreagieren:

(a) Rekombination mit einem zweiten Radikal **206** zu Dimer **207**.

- (b) Kupplung mit einem Phenolmolekül **205**, wobei intermediär ein Radikal-Dimer **208** entsteht, das durch Einelektronenoxidation und Deprotonierung weiter umgesetzt wird.
- (c) Einelektronenoxidation zum Cyclohexadienon-Kation **209**, das als Elektrophil mit einem Phenolmolekül **205** reagiert.

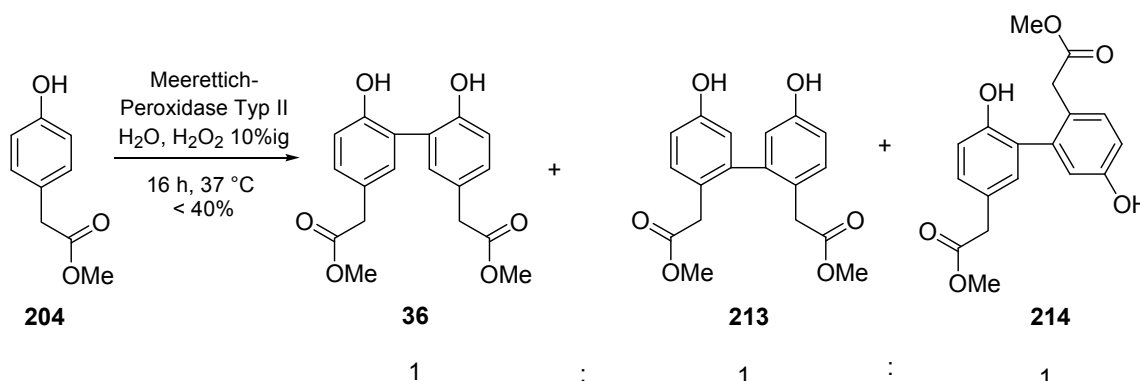
In allen Fällen entsteht ein dimeres Cyclohexandienon **207**, das durch spontane Tautomerisierung zu **210** rearomatisiert. Aus den mesomeren Grenzstrukturen ist zu erkennen, dass Phenylradikale bevorzugt in *ortho*- und *para*-Stellung reagieren. Aus diesem Grund kann es ohne weitere sterische und elektronische Kontrolle zu Produktgemischen kommen. Im Fall des *para*-Hydroxyphenylessigsäuremethylesters (**204**) ist die *para*-Position jedoch aufgrund des Essigsäuremethylester-Restes blockiert, so dass die hauptsächliche Bildung des *ortho*-Kupplungsproduktes **36** zu erwarten ist (Schema 4.46).



**Schema 4.46:** Mechanismus der oxidativen Phenolkupplung anhand von **204**.

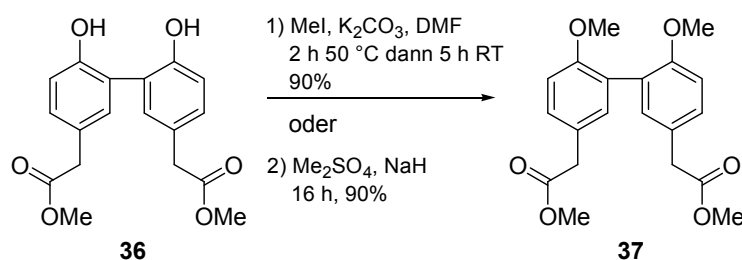
Nach Durchführung der Eisen-induzierten- und der Enzym-vermittelten Phenolkupplungen, stellte sich die erste Reaktion als Variante der Wahl heraus. Der Grund lag in der höheren Regioselektivität der Eisen-katalysierten gegenüber der Enzym-vermittelten Kupplung. Bei dieser wurde ausschließlich das erwünschte *ortho*-Produkt **36** gebildet, es wurde kein in *meta*-Position gekuppeltes Produkt detektiert. Im Fall der Reaktion mit der Meerrettich-Peroxidase bildeten sich hingegen gleiche Anteile des *ortho-ortho* Produkts **36**, des *meta-meta* Produkts **213** und des

*ortho-meta* Kupplungsprodukts **214**, die trotz aufwendiger Säulenchromatographie nicht voneinander getrennt werden konnten (Schema 4.47).



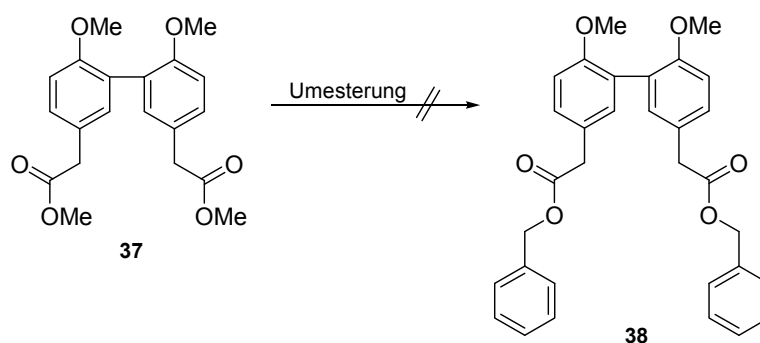
**Schema 4.47:** Enzym-vermittelte Phenolkupplung.

Im nächsten Schritt wurde die Methylierung der phenolischen Hydroxygruppe durchgeführt. Diese Reaktion wurde sowohl unter Anwendung von Dimethylsulfat als auch von Methyljodid durchgeführt (Schema 4.48). Beide Reaktionsbedingungen lieferten nahezu identische Ausbeuten, jedoch erwies sich hier die Variante mit Methyljodid aufgrund der kürzeren Reaktionszeit und einfacheren Aufarbeitung als die zu bevorzugende Methode.



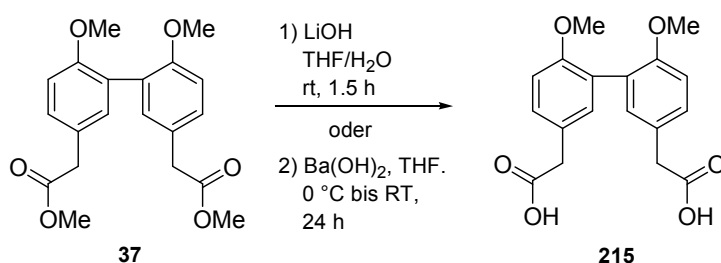
**Schema 4.48:** Methylierung der phenolischen Hydroxygruppen von **36**.

Für den abschließenden Schritt auf dem Weg zu Biphenyl **38** war eine direkte Umesterung des Methylesters **37** zum Benzylester **38** geplant (Schema 4.49). Die Beständigkeit des Methylesters gegen die getesteten Bedingungen erforderte allerdings eine Änderung der Strategie.



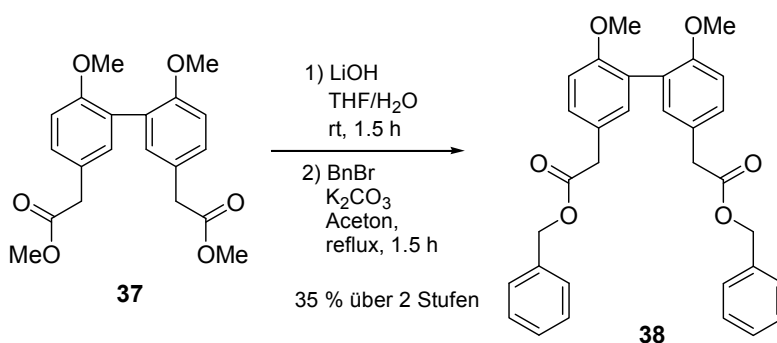
**Schema 4.49:** Direkte Umesterung von **37** zu **38**.

Die Darstellung von **38** wurde durch eine Sequenz aus Verseifung des Methylesters **37** zu der entsprechenden Säure und anschließender Alkylierung durchgeführt. Dazu wurden zwei Methoden getestet. Zuerst wurde Biphenyl **37** in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser gelöst und anschließend Lithiumhydroxid hinzugefügt. Nach einer kurzen Reaktionszeit wurde vollständiger Umsatz erzielt. Bei der zweiten Methode wurde Biphenyl **37** in Tetrahydrofuran mit Bariumhydroxid verseift, wobei sehr lange Reaktionszeiten notwendig waren (Schema 4.50).



**Schema 4.50:** Verseifung von **37** zu Disäure **215** mit Lithiumhydroxid oder Bariumhydroxid.

Eine säulenchromatographische Reinigung der Disäure **215** ließ sich aufgrund ihrer schlechten Laufeigenschaften nur schwer durchführen. Deshalb wurde Disäure **215** direkt in die folgende Alkylierung eingesetzt, wodurch Biphenyl **38** nach insgesamt vier synthetischen Stufen erhalten wurde (Schema 4.52).



**Schema 4.51:** Verseifung von **37** und anschließende Alkylierung zu **38**.

#### 4.2.3 Myosin-Inhibierung und anti-Malariaaktivität der Biphenyle **36-38**

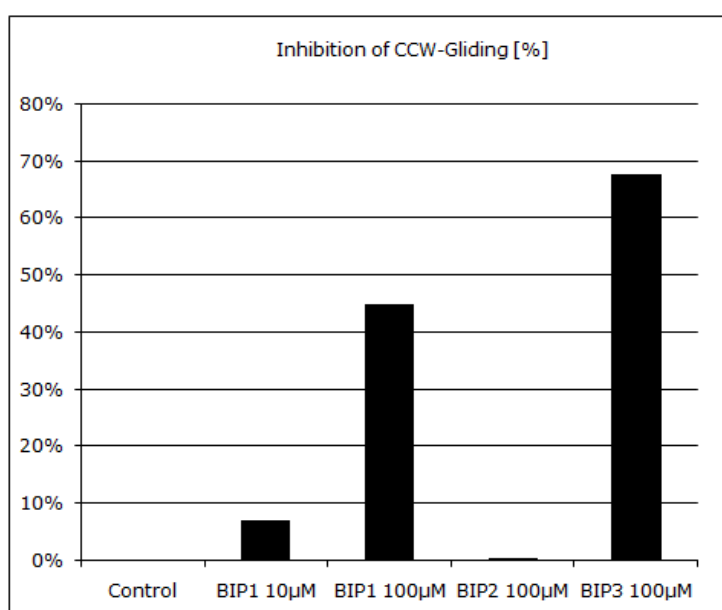
Die Biphenyle **36-38** wurden von der Arbeitsgruppe MANSTEIN *et al.* der Medizinischen Hochschule Hannover in Kooperationen mit zwei Arbeitsgruppen aus Heidelberg auf ihre Myosin-Inhibierung und anti-Malariaaktivität getestet.

Die anti-Malariaaktivität der Biphenyle **36-38** wurde durch „SYBR-green“-Wachstumsassays bestimmt.<sup>[78]</sup> Um ihre inhibierende Wirkung auf die *Merozoiten* (Blutstadien) der Labor-Parasitenstämme 3D7 und FCR3 zu testen, wurde der Lebenszyklus der *Merozoiten*, der aus den Schritten Invasion humaner *Erythrozyten*, asexueller Replikation, Freisetzung aus den *Erythrozyten* und erneuter Invasion besteht, in Gegenwart variabler Konzentrationen von **36-38** gemessen. Die IC<sub>50</sub>-Werte der Verbindungen **36-38** für das jeweilige Assay sind zusammen mit den zuvor *in silico*-berechneten Werten in Tabelle 4.2 dargestellt. Hierbei hat sich gezeigt, dass BIP 3 **38** eine deutlich höhere Aktivität aufweist als BIP 1 **36** und BIP 2 **37**. BIP 2 **37**, welches sich ausschließlich durch die Methoxygruppen von BIP 1 **36** unterscheidet, stellt hierbei die am wenigsten aktive Komponente dar. Des Weiteren lässt sich erkennen, dass die erhaltenen IC<sub>50</sub>-Werte die vorangegangenen *in silico* Berechnungen bestätigen (Tabelle 4.3).

BIP	IC <sub>50</sub> (Wachstumsassay) 3D7	IC <sub>50</sub> (Wachstumsassay) FCR3	ΔG (Autodock) [kcal/mol]
BIP 1	53.887 μM	52.898 μM	-6.81
BIP 2	63.261 μM	93.427 μM	-7.82
BIP 3	6.010 μM	5.632 μM	-10.13

**Tabelle 4.3:** Ergebnisse der Wachstumsassays der Verbindungen **36** – **38** mit den Labor-Parasitenstämmen 3D7 und FCR3 im Vergleich mit den *in silico* Berechnungen.<sup>[31]</sup>

Um auch die inhibierende Wirkung der Biphenyle **36-38** auf die Leberstadien (*Sporozoiten*) der Parasiten zu testen, wurde ein *semi*-automatisiertes *in vitro* Imaging Screening durchgeführt, welches es ermöglicht die Motilität mehrerer *Sporozoiten* zeitgleich aufzunehmen und auszuwerten.<sup>[79]</sup> Hierbei wurden die *Sporozoiten* GFP-fluoreszenzmarkiert (*green fluorescent protein*). Unter normalen Bedingungen bewegen sich diese in Kreisbahnen (*CCW-Gliding*). Die Zugabe von **36-38** reduzierte die Anzahl dieser sich kreisförmig bewegenden Sporozoiten. Die Ergebnisse dieser Messungen bei einer Konzentration 100 μM sind in Schema 4.52 dargestellt.



**Schema 4.52:** Ergebnisse der Hemmung durch **36-38** in *in vitro* Imaging Screens an isolierten Sporozoiten.<sup>[31]</sup>

Auch bei diesem Screenig zeigte BIP 3 (**38**) die höchste inhibierende Wirkung der drei Biphenyle. **37** stellte im Gegensatz die am geringsten aktive Substanz dar. Die erhaltenen IC<sub>50</sub>-Werte bestätigen auch hier die *in silico* Berechnungen.

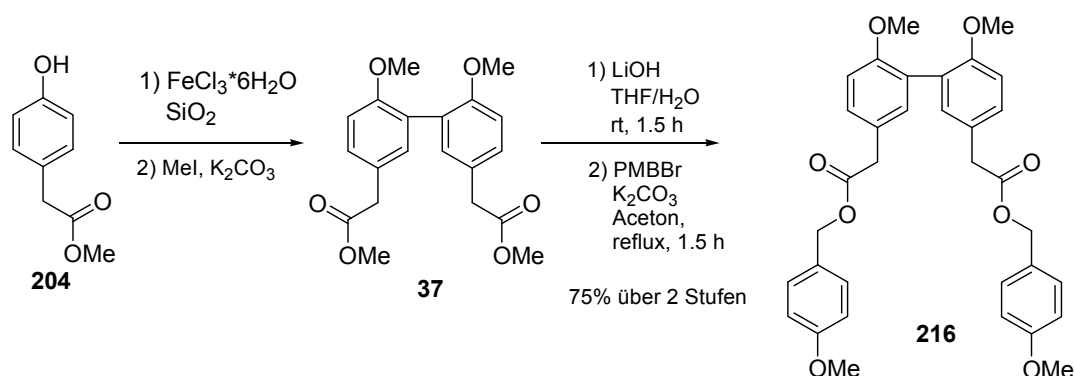
Aufgrund dessen, dass die durchgeführten Experimente die inhibierende Wirkung von **37** und **38** beider Entwicklungsstadien der Plasmodien, sowohl dem Blutstadium als auch dem Leberstadium, belegen, wurde mit einer weiteren Versuchsreihe begonnen. Die anti-Malariaaktivität dieser Verbindungen **36-38** wird hierbei in Heidelberg an Mäusen *in vivo* getestet. Erste Testergebnisse zeigen, dass bei mit Malaria infizierten Mäusen nach Verabreichung von BIP 1 (**36**) und BIP 3 (**38**) auch nach 14 Tagen kein Auftreten dieser Krankheit zu beobachten ist. Bei BIP 2 (**37**) ist nach sieben Tagen Malaria aufgetreten.<sup>[80]</sup>

### 4.2.4 Synthese weiterer Biphenyle

Aufgrund der in Kapitel 4.2.3 gezeigten positiven Ergebnisse der biologischen Tests von **36-38** auf Myosin-Inhibierung und anti-Malariaaktivität wurde mit der Synthese weiterer Biphenyle fortgefahren. Ziel war es durch gezielte Strukturmodifikationen funktionelle Gruppen einzubauen, die die Aktivität dieser Leitstrukturen weiter erhöhen. Gleichzeitig sollte dadurch die bei den biologischen Essays aufgetretene Problematik der geringen Wasserlöslichkeit dieser Substanzen **36-38** verbessert werden.

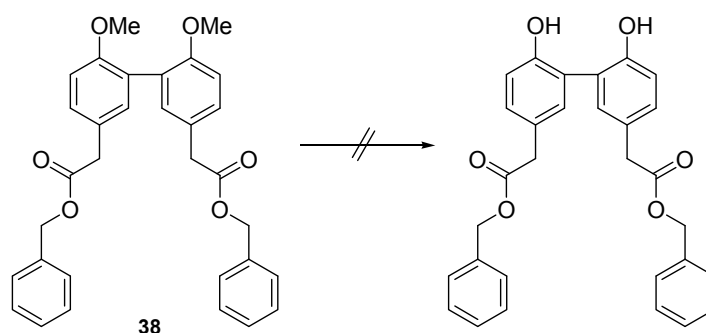
Zunächst wurde BIP 4 **216** synthetisiert. Dieses Biphenyl unterscheidet sich von **38** durch einen Methoxysubstituenten in *para*-Stellung des Benzylesters, wodurch die Polarität dieser Verbindung gegenüber **38** erhöht wurde. BIP 4 wurde analog BIP 3 dargestellt (Schema 4.53). Zuerst wurde *para*-Hydroxyphenylelessigsäuremethylester (**204**) mittels eisenvermittelter, oxidativer Phenolkupplung zum Biaryl umgesetzt, anschließend durch Methylierung BIP2 **37** erhalten und durch folgende Verseifung mit Lithiumhydroxid Disäure **215** generiert. Die Veresterung zu **216** erfolgte mit *para*-Methoxybenzylbromid unter denselben Bedingungen wie bei BIP 3, wobei **216** mit einer guten Ausbeute über zwei Stufen erhalten wurde.





**Schema 4.53:** Zu **38** analoge Synthese von BIP 4 **216**.

Die Ergebnisse der biologischen Essays haben gezeigt, dass BIP 2 **37** stets eine geringere biologische Aktivität als BIP 1 **36** aufgewiesen hat. Da sich BIP 2 **37** ausschließlich durch die methylierten Hydroxygruppen von BIP 1 **36** unterscheidet, werden diese als Grund für die verminderte Aktivität angesehen. Deshalb war geplant die Methoxygruppen von BIP 3 **38** abzuspalten und die biologische Aktivität von **216** mit der von **38** zu vergleichen (Schema 4.54).



**Schema 4.54:** nicht erfolgreiche Spaltung der Methoxygruppe von **38**.

Die getesteten Methoden zur Abspaltung der Methoxygruppen sind in Tabelle 4.4 dargestellt. Bei dieser Reaktion war es wichtig Bedingungen anzuwenden, die die stabilen Methoxygruppen abspalten, jedoch nicht die Benzylester-Funktionen angreifen. Bis zur Beendigung dieser wissenschaftlichen Arbeit ist allerdings keine Methode gefunden worden. Deshalb ist in Zukunft die Anwendung einer anderen Synthesestrategie denkbar, bei der auf die Einführung der Methoxygruppen verzichtet wird und stattdessen eine Schutzgruppe verwendet wird, die den

vorherigen Reaktionsbedingungen standhält, aber generell leichter abspaltbar ist, wie z. B. TBS.

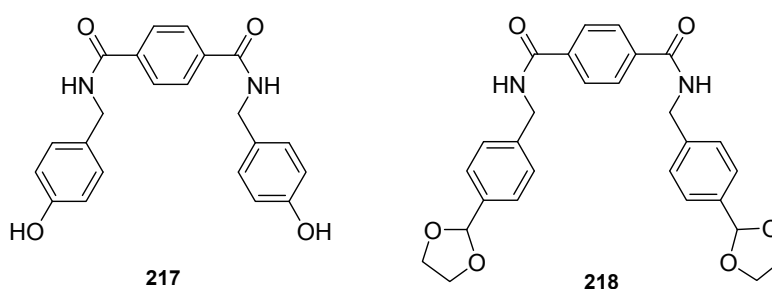
<b>Edukt</b>	<b>Edukt</b>	<b>Zeit (h)</b>	<b>Temperatur ( C)</b>	<b>Ausbeute (%)</b>
<b>38</b> <sup>[BIP9]</sup>	BCl <sub>3</sub> (2.5 eq) ( <i>n</i> -Bu)NH <sub>4</sub> I (2.5 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	-78 -40	keine Reaktion, <b>38</b> reisoliert
<b>38</b>	BCl <sub>3</sub> (2.5 eq.)	16	RT	Spaltung der Methoxygruppen u. des Esters
<b>38</b> <sup>[BIP10]</sup>	Iodcyclohexan DMF,	5	Reflux	<b>38</b> reisoliert

**Tabelle 4.4:** Methoden zur Abspaltung der Methoxygruppen.

## 4.3 Synthese von Dipeptiden

### 4.3.1 Allgemeines

Im Verlauf dieser Dissertation wurde die Synthese der Dipeptide **217** und **218** durchgeführt (Abbildung 4.4). Diese Leitstrukturen **217** und **218** sind von der Arbeitsgruppe MANSTEIN *et al.* auf Basis von Röntgenstrukturen durch computer-gestütztes *de novo* Design erstellt worden und als potentielle Wirkstoffe gegen Hypertrophe Kardiomyopathie vorgesehen.<sup>[83]</sup> Hierbei handelt es sich um eine angeborene Erkrankung der Herzmuskulatur, die sich meist durch eine asymmetrische Verdickung (*Hypertrophie*) der linken Herzkammer äußert. Heutzutage sind über 200 Defekte auf insgesamt zehn Genen bekannt, welche Proteine des kardialen Sarkomers kodieren. Die wichtigsten Defekte liegen im Aufbau der Schweren Kette des  $\beta$ -Myosins ( *$\beta$ -myosin heavy chain*).<sup>[82]</sup>

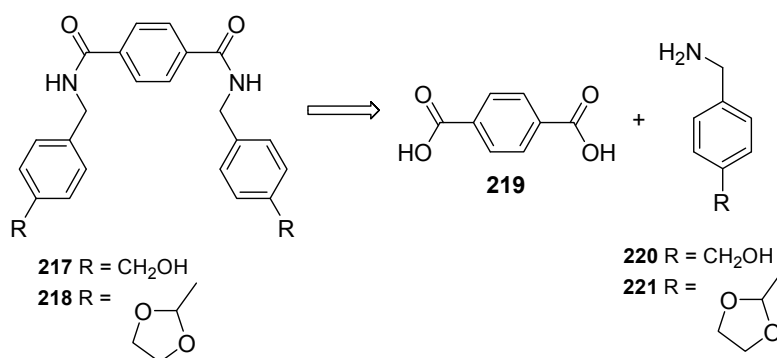


**Abbildung 4.4:** Durch computer-gestütztes *de novo* Design erstellte Dipeptide **217** und **218**.

Durch die Fertigstellung der Synthese der zwei Dipeptide **217** und **218** wurden bereits erste biologische Tests dieser Verbindungen ermöglicht. Bisher durchgeführte Modellexperimente der Arbeitsgruppe MANSTEIN *et al.* zeigten einen inhibierenden Effekt von Dipeptid **217** auf die ATP-ase Aktivität von Myosin II, welches aus *Dictyostelium Discoideum* isoliert wurde. Weitere Experimente an Herzmuskelfasern werden derzeit von MANSTEIN *et al.* durchgeführt.

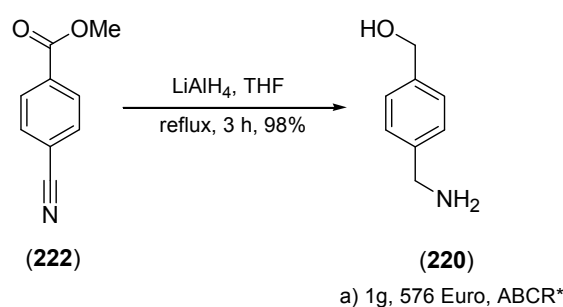
## 4.3.2 Synthese der Dipeptide

In Schema 4.55 ist die Retrosynthese dieser Verbindungen dargestellt. Die Dipeptide **217** und **218** sollten durch Peptidkupplung zwischen Terephthalsäure (**219**) und dem jeweiligen Amin **220** bzw. **221** aufgebaut werden, wodurch die Darstellung in einem synthetischen Schritt vorgesehen war.



**Schema 4.55:** Retrosynthese der Dipeptide **217** und **218**.

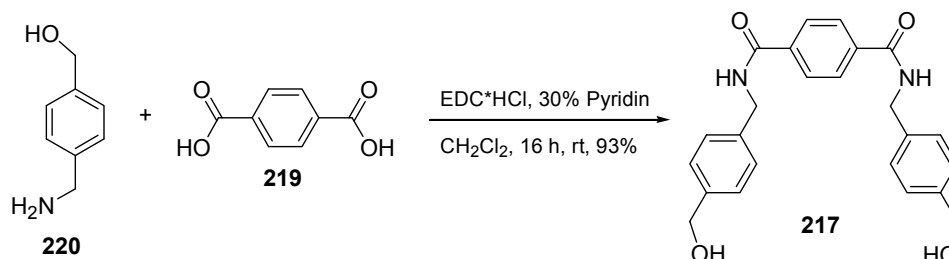
Da sich das für die Synthese von Dipeptid **217** benötigte *para*-Aminomethylbenzylalkohol (**220**) als sehr teuer herausstellte<sup>a)</sup>, wurde dieses durch Reduktion von *para*-Cyanobenzoesäuremethylester (**222**) dargestellt.<sup>[83]</sup> Diese Reaktion verlief mit sehr guten Ausbeuten und Amin **220** lag danach in spektroskopisch reiner Form vor, wodurch es direkt in der folgenden Kupplung eingesetzt werden konnte.



**Schema 4.56:** Reduktion von *para*-Cyanobenzoesäuremethylester (**222**).

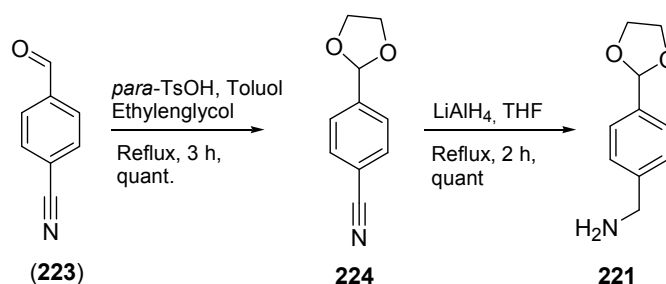
Die anschließende Peptidkupplung wurde nach BLAGG *et. al.* durchgeführt (Schema 4.57).<sup>[84]</sup> Da sich Terephthalsäure (**219**) als sehr schlecht löslich erwiesen hat, war es notwendig der Reaktion Pyridin als Lösungsmittel zuzufügen. Die

Terephtalsäure (**219**) musste zusätzlich frisch sublimiert sein, da sonst keine Reaktion stattgefunden hat. Unter den vorangegangenen Bedingungen wurde Dipeptid **217** in sehr guten Ausbeuten erhalten.



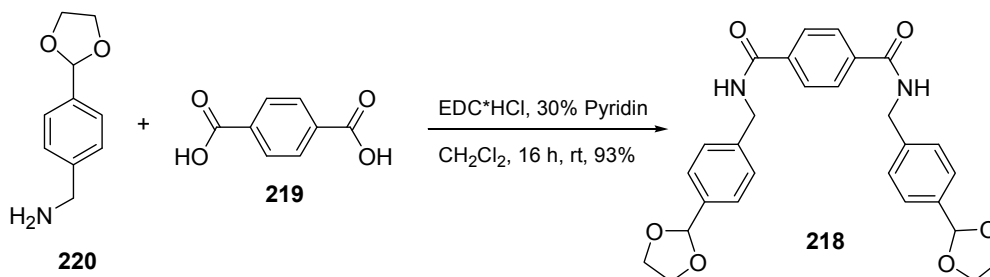
**Schema 4.57:** Peptidkupplung von Amin **220** und Terephtalsäure (**219**) zu Dipeptid **217**.

Für die Synthese von Dipeptid **218** wurde zunächst Amin **221** dargestellt. Dies wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem *para*-Cyanobenzaldehyd (**223**) durch Überführung in Acetal **224** und folgender Reduktion des Nitrils durchgeführt (Schema 4.58).



**Schema 4.58:** Synthese von Amin **221**.

Im Anschluss wurde auch die Peptidkupplung von Amin **220** und Terephtalsäure (**219**) zu **218** nach BLAGG<sup>[84]</sup> erfolgreich durchgeführt (Schema 4.61).



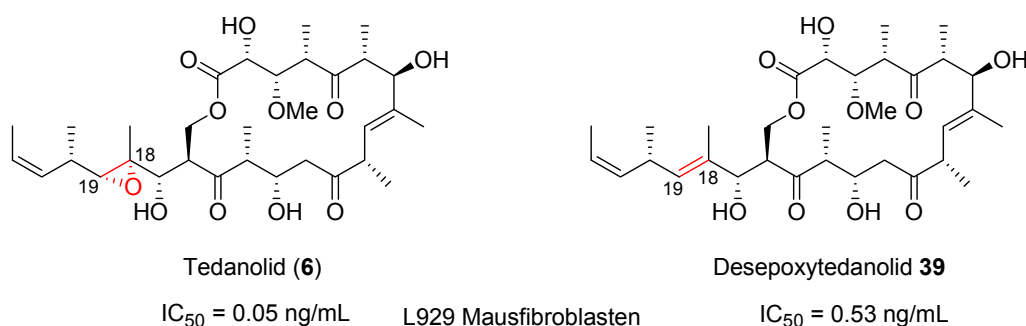
**Schema 4.59:** Peptidkupplung von Amin **220** und Terephtalsäure (**219**).

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

### 5.1 Die Tedanolide

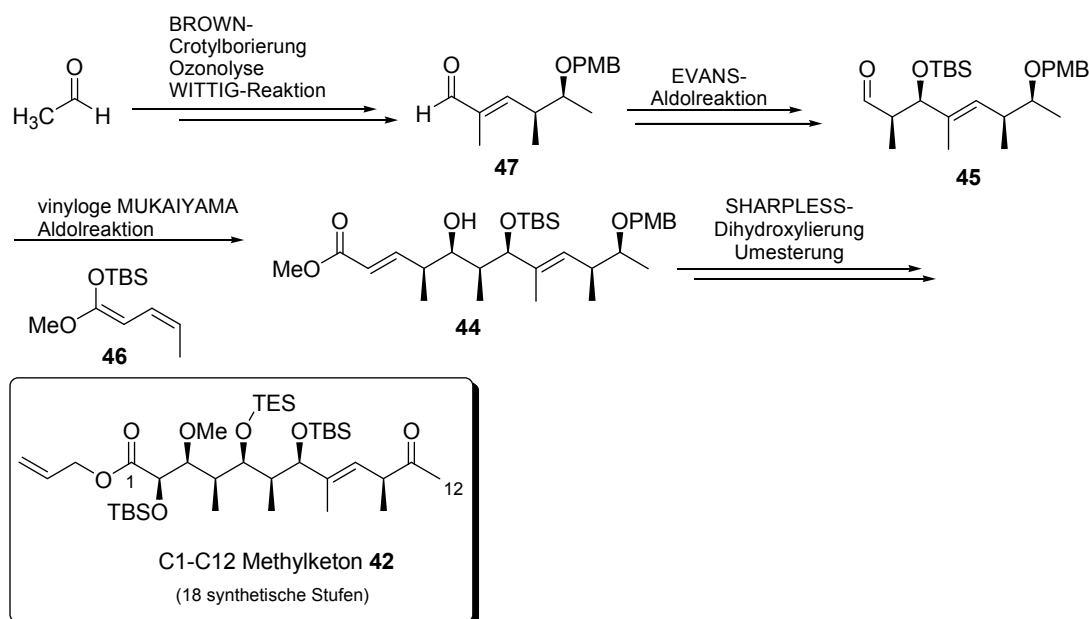
#### 5.11 Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Dissertation wurde die Synthese von Desepoxytedanolid **39** erfolgreich durchgeführt (Abbildung 5.1). Durch dieses Derivat konnte erstmalig die Bedeutung des Epoxids für die biologische Aktivität der Tedanolide geklärt werden. Biologische Studien zeigten, dass das Entfernen des Epoxids zu keinem vollständigen Verlust der biologischen Aktivität von Tedanolid (**6**) führt. Derivat **39** stellt somit eine biologisch sehr potente Verbindung dar, die gegenüber dem Naturstoff **6** durch das nicht-vorhandene Epoxid stabiler und synthetisch einfacher zugänglich ist.



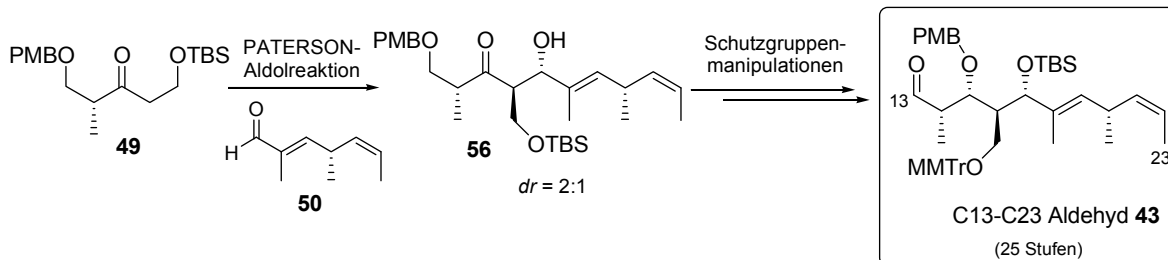
**Abbildung 5.1:** Vergleich der biologischen Aktivität von Tedanolid (**6**) und **39**.

Die Darstellung dieses 18-gliedrigen Macrolactons **39** erfolgte auf der Grundlage des totalsynthetischen Zugangs zu Tedanolid (**6**).<sup>[32]</sup> Die Synthese von Methylketon **42** (Nördliche Hemisphäre) erfolgte ausgehend durch eine BROWN-Crotylborierung von Acetaldehyd, wodurch **42** in 18 linearen Stufen erhalten wurde. Den Schlüsselschritt dieser Synthese stellte eine vinyloge MUKAIYAMA-Aldolreaktion von Aldehyd **45** mit Ketenacetal **46** dar. Diese Reaktion ermöglichte die Verlängerung des Kohlenstoffgrundgerüsts um vier Atome in einem Schritt, wobei durch Substratkontrolle das 4,5 all-*syn*-Produkt **44** gebildet wurde (Schema 5.1).



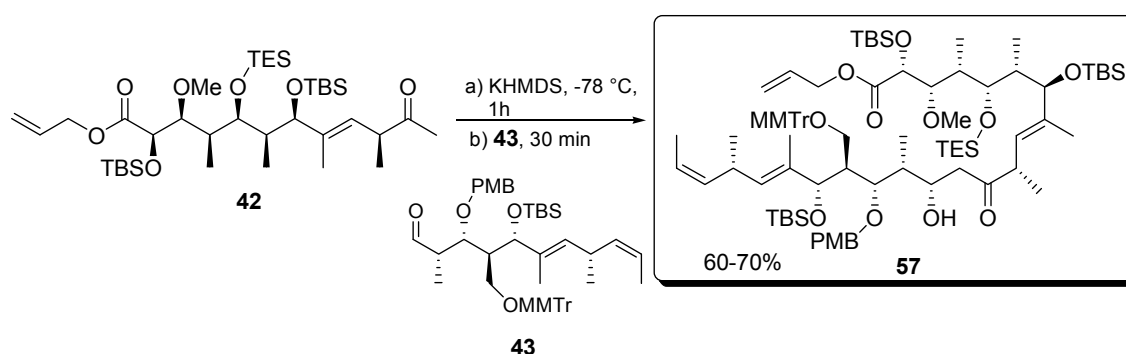
**Schema 5.1:** Synthese von C1-C12 Methylketon **42**.

Nachfolgend wurde die Synthese von Aldehyd **43** (Südhälfte) durchgeführt. Den Schlüsselschritt stellte eine *anti*-selektive PATERSON-Aldolreaktion zwischen Keton **49** und Aldehyd **50** dar (Schema 5.2).



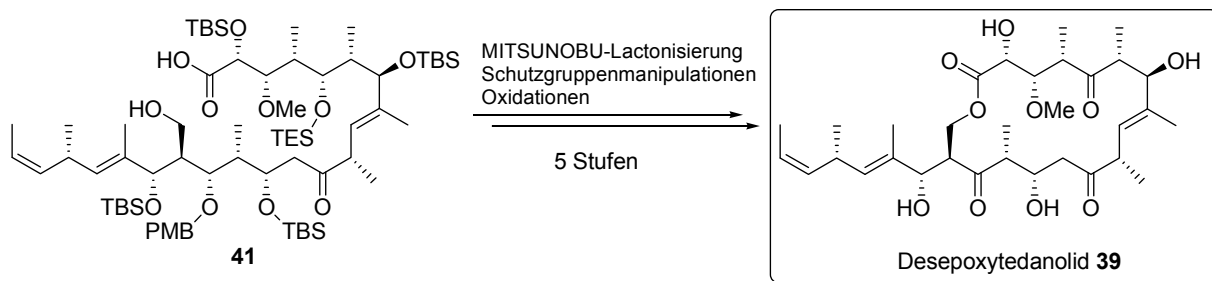
**Schema 5.2:** Synthese von C13-C23 Aldehyd **43**.

Die anschließende Aldolkupplung von Methylketon **42** und Aldehyd **43** lieferte das vollständige C1-C23 Kohlenstoffgrundgerüst (Schema 5.3).



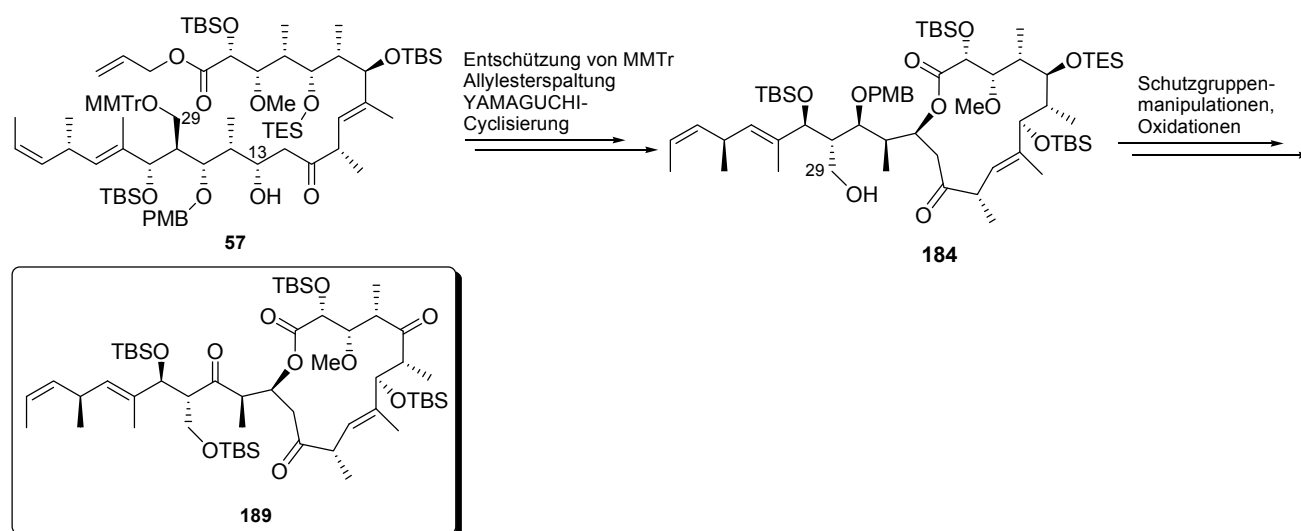
**Schema 5.3:** Aldolkupplung der Fragmente **42** und **43**.

Nach erfolgreicher MITSUNOBU-Lactonisierung führte eine Sequenz aus Schutzgruppenmanipulationen und Oxidationen an C5 und C15 zu der Fertigstellung des gewünschten Macrolactons **39** (Schema 5.4).



**Schema 5.4:** Abschließende synthetische Stufen zu Desepoxytedanolid **39**.

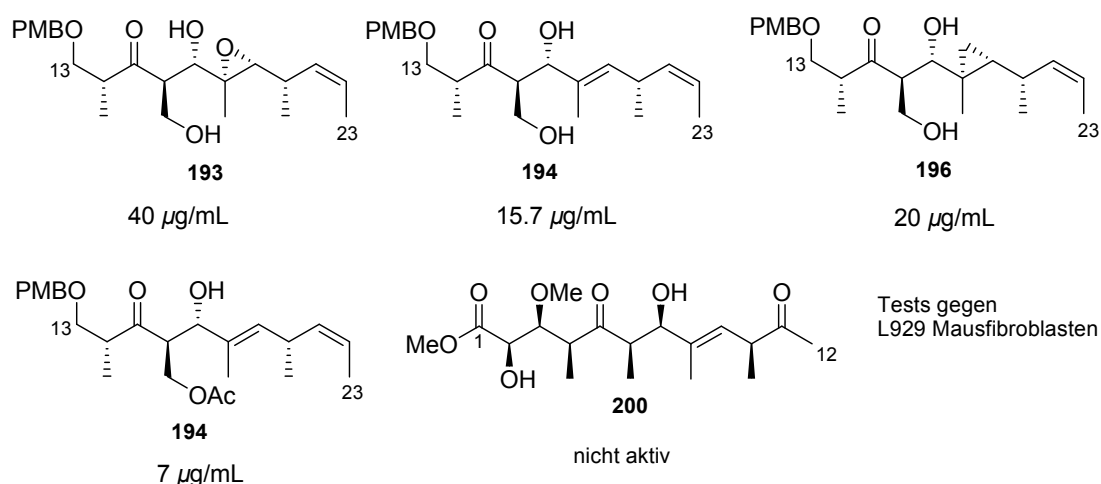
Im zweiten Teil dieser Dissertation wurde das 14-gliedrige Macrolacton **39** synthetisiert, das nach Entschützung der TBS-Gruppen möglicherweise den Vorläufer des 18-gliedrigen Lactons **6** der Polyketid-Biosynthese darstellt. Der Aufbau des 14-gliedrigen Lactons war ausgehend von Aldolprodukt **57** möglich. Durch YAMAGUCHI-Cyclisierung gelang der Ringschluss über die C13 Hydroxygruppe. Weitere Schutzgruppenmanipulationen führten zu der erfolgreichen Synthese von TBS-Ether **189**.



**Schema 5.5:** Synthese des 14-gliedrigen Lactons **189**.



In einem weiteren Projekt wurde die Synthese von Tedanolid-Teilstrukturen vorgenommen (Abbildung 5.2).



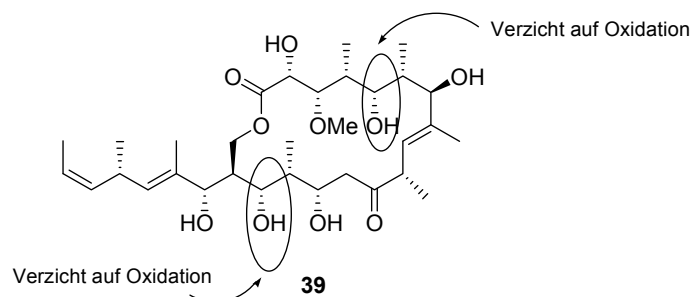
**Abbildung 5.2:** Synthetisierte Tedanolid-Teilstrukturen.

Durch Synthese von Teilstruktur **193** konnte die Auswirkung des Fehlens der nördlichen Hemisphäre und des Macrolactons auf die biologische Aktivität der Tedanolide erfolgreich untersucht werden. Die anschließende Synthese von Olefin **194** und Cyclopropan **196** ermöglichte für diese Teilstrukturen die Aufklärung der Bedeutung des Epoxids für die südliche Hemisphäre Tedanolids. Die höchste biologische Aktivität zeigte Verbindung **194**, die an C29 repräsentativ für das Macrolacton von Tedanolid (**6**) durch ein Acetat substituiert wurde. Die biologische Untersuchung der C1-C12 Nordhälfte **200** zeigte keine Aktivität gegen L929 Mausfibroblasten was die Annahme bestätigt, dass die nördliche Hemisphäre von Tedanolid ausschließlich für die Stabilisierung der Ringkonformation des Macrocyclus verantwortlich ist.

## 5.12 Ausblick

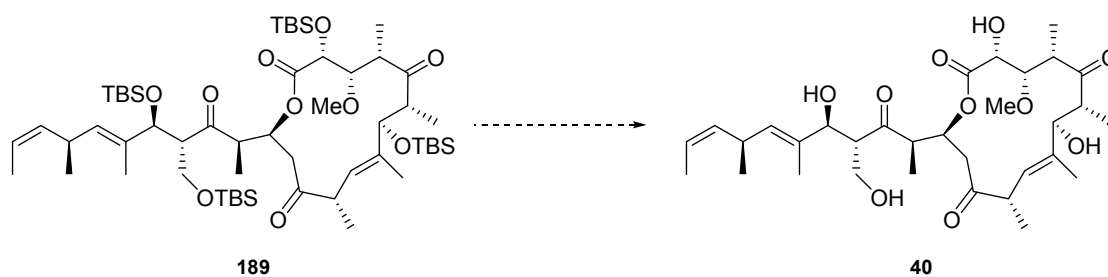
Im Hinblick auf die Erweiterung der Struktur-Aktivitäts-Studien von Tedanolid (**6**) ist die Synthese zusätzlicher Derivate dieses Naturstoffes denkbar. Hierzu ließen sich z. B. Änderungen des Oxygenierungsmusters sehr einfach erreichen (Abbildung 5.3). Durch Verzicht auf die Oxidation der Hydroxygruppen an C5 und C15 wäre zu einem

frühen Zeitpunkt der Synthese keine Differenzierung dieser Schutzgruppen mehr nötig, gleichzeitig könnten somit zwei synthetische Stufen eingespart werden.



**Abbildung 5.3:** Mögliche Strukturvariationen des 18-gliedrigen Macrolactons.

Im Fall des 14-gliedrigen Macrolactons **40** gilt es eine geeignete Methode zur Entschützung der Silylgruppen zu finden (vgl. Schema 5.5). Durch Variation der Reaktionsbedingungen der bereits getesteten Desilylierungsmethoden ergeben sich weitere Möglichkeiten.



**Schema 5.6:** Entschützung von **189** zum 14-gliedrigen Lacton **40**.

## 5.2 Pf-Myosin A Inhibitoren

In einem weiteren Projekt wurde ein flexibler, synthetischer Zugang zu den Biphenylen **36-38** und **216** entwickelt, die von MANSTEIN *et al.* als *Plasmodium falciparum*-Myosin A Inhibitoren durch „comparative modeling“ erstellt worden sind (Abbildung 5.4).<sup>[31]</sup> Den Schlüsselschritt der Synthese stellte eine Eisen-katalysierte, oxidative Phenolkupplung von *para*-Hydroxyphenylethylsäuremethylester (**204**) dar, wobei selektiv das erwünschte *ortho*-Kupplungsprodukt gebildet wurde.

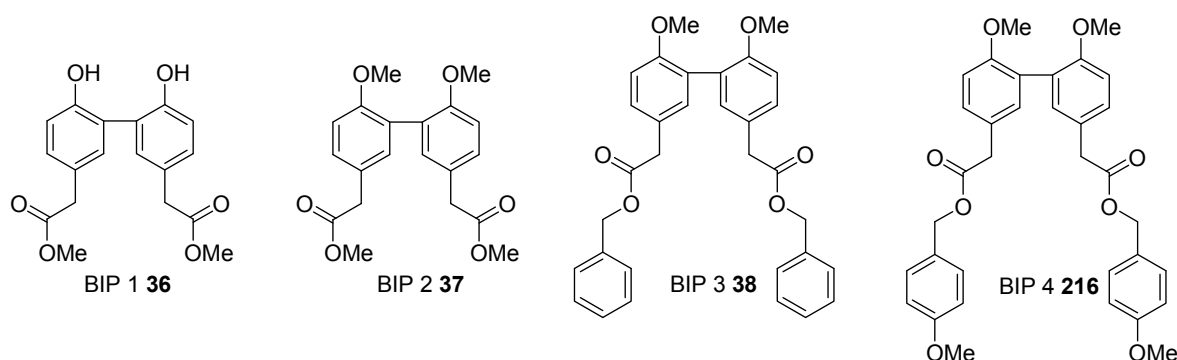
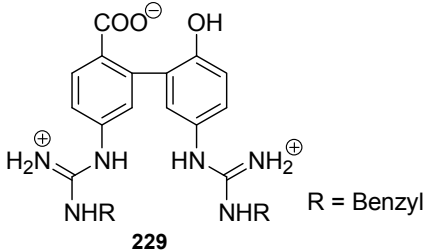


Abbildung 5.4: Bisphenyle **36-38** und **216**.

Untersuchungen der anti-Malariaaktivität dieser Leitstrukturen **36-38** belegten die inhibierende Wirkung von BIP 1 **36** und insbesondere BIP 3 **38** auf *Plasmodien*, sowohl im Blutstadium (*Merozoiten*) als auch im Leberstadium (*Sporozoiten*). BIP 2 **37** wies hingegen eine geringere Aktivität auf. Diese Ergebnisse veranlassten derzeitige Tests der Verbindungen **36-38** *in vivo* an Mäusen. Erste Ergebnisse zeigten, dass bei mit Malaria infizierten Mäusen nach Verabreichung von BIP 1 **36** und BIP 3 **38** auch nach 14 Tagen kein Auftreten dieser Krankheit.

Auch in Zukunft wird die Synthese modifizierter Bisphenyle von der Arbeitsgruppe MANSTEIN *et al.* vorgenommen. Hierbei steht die Erhöhung der Wasserlöslichkeit im Vordergrund. Dazu soll zum einen die Einführung polarer funktioneller Gruppen dienen (z. B. **227**), zum anderen durch die Synthese von **226** an die Arbeiten aus Kapitel 4.2.4 angeknüpft werden (Abbildung 5.5).



## 6. Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Angaben zu Verfahrensweisen

**$^1\text{H}$ -NMR-Spektren** wurden mit den Geräten AM-200, AVS-400 und AVS-500 der Firma Bruker gemessen. Als Lösungsmittel wurden Deuteriochloroform ( $\text{CDCl}_3$ , 99.8%), Deuterobenzol ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 99.6%) und Deuterodimethylsulfoxid ( $\text{CD}_6\text{SO}$ , 99.8%) der Firma Deutero GmbH verwendet. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm auf der  $\delta$ -Skala angegeben. Als interner Standard diene das vom jeweiligen Restprotonengehalt des Lösungsmittels stammende Signal ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta = 7.26$  ppm;  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $\delta = 7.16$  ppm;  $\text{CD}_6\text{SO}$ :  $\delta = 2.50$  ppm). Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hertz (Hz) angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt gekennzeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multiplett,  $m_c$  = zentriertes Multiplett, dd = Doppeldublett, dm = Duplett-artiges Multiplett, dt = Doppeltriplett, dq = Doppelquartett, br = breit.

**$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren** wurden mit den Geräten AVS 400 und AVS 500 der Firma Bruker gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind ebenfalls in ppm auf der  $\delta$ -Skala angegeben. Als interner Standard diene das  $\text{CDCl}_3$ -Signal bei  $\delta = 77.16$  ppm, das  $\text{C}_6\text{D}_6$ -Signal bei  $\delta = 128.1$  ppm und das  $\text{CD}_6\text{SO}$ -Signal bei  $\delta = 39.52$  ppm.

**El-Spektren** wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312 und Autospec der Firma VG aufgenommen.

**ESI-Spektren** wurden mit einem Micromass-LCT-Gerät der Firma Waters gemessen.

**Drehwehre**  $[\alpha]$  wurden mit einem Perkin-Elmer-341 Polarimeter bei Raumtemperatur und einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natrium D-Linie) in einer 1 mL Quarzglaszelle gemessen. Als Lösungsmittel diene Chloroform (Merck, Uvasol-Qualität), die Konzentration ( $c$  in 10 mg/mL) der jeweiligen Messsubstanz ist angegeben.

**Säulenchromatographie** wurde unter Verwendung von Silicagel (Korngröße 35-70  $\mu\text{m}$ , Porendurchmesser 60 Å) der Firma Acros Organics bei leichtem Überdruck durchgeführt.

**Kugelrohrdestillationen** wurden mit einem Büchi Glas Ofen B-585 durchgeführt.

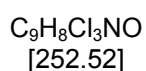
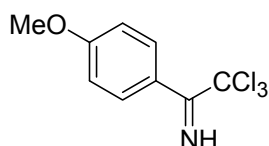
**Analytische Dünnschichtchromatographie** erfolgte auf mit Silicagel beschichteten Aluminiumfolien 60F<sub>254</sub> (Schichtdicke 0.2 mm) der Firma Merck KGaA. Als Tauchreagenzien dienten Vanillin-, Cer-(IV)- und Dinitrophenylhydrazin-Lösungen.

**Reaktionen** wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Bei Verwendung von feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurde die Schlenk-Technik angewendet. Die Glasgeräte wurden vor Beginn der Reaktionen mit Hilfe einer Heizpistole erhitzt und nach dem Abkühlen mit Stickstoff gespült. Soweit nicht anders angegeben, wurde bei allen Reaktionen ein Magnetrührer verwendet.

**Lösungsmittel** sind ausschließlich destilliert eingesetzt worden. Absolute Lösungsmittel sind nach bekannten Vorschriften getrocknet und über CaH<sub>2</sub> oder Natrium gelagert worden. Dichlormethan wurde über Calciumhydrid und Tetrahydrofuran über Natrium/Benzophenon unter Stickstoffatmosphäre destilliert. Diethylether, Toluol, Hexan und Acetonitril wurden dem Lösungsmittelschrank MB SPS Solvent Purification System der Firma Braun entnommen.

## 6.2 Synthese von Reagenzien

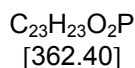
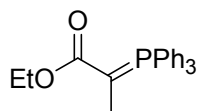
### 6.2.1 *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat <sup>[86]</sup>



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (0.34 g, 8.5 mmol, 60%ige Suspension in Mineralöl) in Diethylether (23 mL) wird mittels Tropftrichter über fünf Minuten *para*-Methoxybenzylalkohol (10.6 mL, 84.6 mmol) in Diethylether (23 mL) gegeben. Nach einer Stunde wird die Reaktionstemperatur auf 0 °C gekühlt und über 20 Minuten Trichloracetonitril (8.5 mL 84.6 mmol) in Diethylether (23 mL) hinzugegeben. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und 30 Minuten gerührt. Danach wird Methanol (0.3 mL) hinzugegeben, das Lösungsmittel entfernt und dem Rückstand ein weiteres Mal Methanol (0.3 mL) hinzugesetzt. Der Rückstand wird in *n*-Hexan (50 mL) gelöst, durch Celite®535 filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (21.20 g, 75.00 mmol, 88%) wird als leicht gelbes Öl erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = ppm 8.36 (brs, NH, 1H), 7.36 (m, H<sub>ar</sub>, 2H), 6.93 (m, H<sub>ar</sub>, 2H), 3.81(s, CH<sub>3</sub>, 3H).

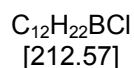
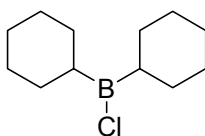
Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>[86]</sup>

**6.2.2 Triphenylphosphoranylideneethoxycarbonylylid **133****<sup>[87]</sup>

Triphenylphosphin (65.5 g, 0.25 mol) wird in Toluol (125 mL) gelöst und anschließend Ethyl-2-brompropionat (45 g, 0.25 mol) hinzugefügt. Die zunächst klare Lösung wird 20 Stunden lang bei 70 °C gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit Wasser (ca. 50 °C) versetzt, wobei sich der ausgefallene Niederschlag wieder auflöst. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (2 x 100 mL) extrahiert. Danach wird zu der wässrigen Phase unter stetigem Rühren sukzessiv Natriumhydroxid gegeben. Hierbei entsteht eine gelbliche Trübung durch ausgefallenes Ylid **133**, welches zu einem flockigen, gelben Niederschlag aggregiert. Bis zur vollständigen Fällung von Ylid **133** wird weiterhin Natriumhydroxid zugesetzt. Im Anschluss wird Ylid **133** mit Wasser (2 x 200 mL) gewaschen. Der Niederschlag wird anschließend mittels Vakuumfritte abfiltriert und 12 Stunden im Vakuum getrocknet. Wittig-Ylid **133** (50 g, 0.14 mol, 55%) wird als gelber Feststoff erhalten.

**Schmp.:** 158 °C

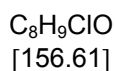
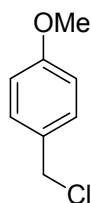


**6.2.3 Dicyclohexylborchlorid<sup>[88]</sup>**

Zu einer rührenden Lösung von Cyclohexen (40 mL, 8.60 g, 400 mmol, destilliert über Calciumhydrid) in Diethylether (250 mL) wird bei -5 °C tropfenweise Monochlorboran-Dimethylsulfid Komplex (20.6 mL, 200 mmol) gegeben. Nach beendeter Zugabe wird auf Raumtemperatur erwärmt und zweieinhalb Stunden gerührt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Destillation bei vermindertem Druck. Dicyclohexylborchlorid wird als farbloses Öl erhalten (39 g, 183 mmol, 92%).

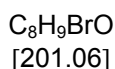
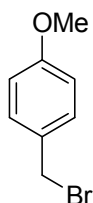
**Sdp.:** 106 °C/0.5 mm Hg.

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = ppm 36.3, 27.7, 27.2, 26.6.

**6.2.4 *para*-Methoxybenzylchlorid** <sup>[89]</sup>

Zu einer Lösung (0 °C) von *para*-Methoxybenzylalkohol (12 mL, 96.40 mmol) in Dichlormethan (300 mL) wird eine 1:1 Mischung (grün-gelb) von Thionylchlorid (8.76 mL, 120.5 mmol) und Benzotriazol (14.35 g, 120.5 mmol) in Dichlormethan (50 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten gerührt, anschließend wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (15.09 g, 96.40 mmol, 100%) wird quantitativ erhalten und kann direkt in folgende Reaktionen eingesetzt oder durch Vakuumdestillation gereinigt werden (Siedepunkt: 78 °C/1 Torr).

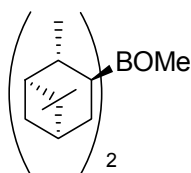
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = ppm 7.30 (d, H<sub>ar</sub>, 2H,  $J$  = 7.0 Hz), 6.75 (d, H<sub>ar</sub>, 2H,  $J$  = 7.0 Hz), 4.35 (s, CH<sub>2</sub>Cl, 2H), 3.65 (s, CH<sub>3</sub>, 3H).

**6.2.5 *para*-Methoxybenzylbromid** <sup>[90]</sup>

Phosphortribromid (25.92 g, 9 mL, 96.0 mmol) wird bei Raumtemperatur in Diethylether (100 mL) gelöst. Im Anschluss wird *para*-Methoxybenzylalkohol (22 mL, 24.48 g, 177.2 mmol) tropfenweise hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung zwei Stunden gerührt und zum Beenden auf Eis (200 g) gegeben. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird unter reduziertem Druck (113 °C, 9 mbar) destilliert, so dass *para*-Methoxybenzylbromid (21.0 g, 157.7 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten wird.

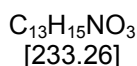
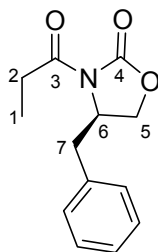
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  7.35 (d, H<sub>ar</sub>,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.90 (d, H<sub>ar</sub>,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.53 (s, CH<sub>2</sub>, 2H), 3.81 (s, CH<sub>3</sub>, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  159.4 (ArOCH<sub>3</sub>), 130.2 (C<sub>ar</sub>), 129.7 (C<sub>ar</sub>), 113.9 (C<sub>ar</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>Br).

**6.2.6 (+)-Methoxydiisopinocampheylboran **132**** <sup>[57]</sup>

Zu einer Lösung von (-)- $\alpha$ -Pinen (32.0 g, 234.8 mmol, 98% ee) in Tetrahydrofuran (30 mL) wird rasch Boran-Methylsulfidkomplex (9.98 mL, 97.8 mmol) hinzugefügt. Die Temperatur wird mittels Eiskühlung bei 20-25 °C gehalten. Nach der Zugabe wird der Rührer abgestellt und die Reaktionsmischung 12 Stunden stehen gelassen, so dass sich die Diisopinocampheylboran-Kristalle ( $^d\text{IPC}_2\text{BH}$ ) ausbilden können. Anschließend wird eine Stunde mittels Eisbad gekühlt und die überstehende Lösung, in einen anderen Kolben überführt. Die ( $^d\text{IPC}_2\text{BH}$ )-Kristalle werden mit *n*-Pentan (2 x 25 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet.  $^d\text{IPC}_2\text{BH}$  wird in Form von weißen Kristallen (23.7 g, 85%) erhalten. Dieser Feststoff ist stabil und kann unter Schutzgasatmosphäre bei 0 °C über einige Monate aufbewahrt werden.

Zu  $^d\text{IPC}_2\text{BH}$  (14 g, 48.9 mmol) wird Diethylether (50 mL) gegeben und die Temperatur auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird vorgekühltes Methanol (1.88 g, 58.7 mmol) über 30 Minuten addiert. Nach Ende der  $\text{H}_2$ -Entwicklung entsteht eine homogene Lösung. Das Lösungsmittel und überschüssiges Methanol werden im Vakuum entfernt. (+)-Methoxydiisopinocampheylboran **132** wird mit einer quantitativen Ausbeute und von >99% optischer Reinheit erhalten.

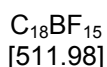
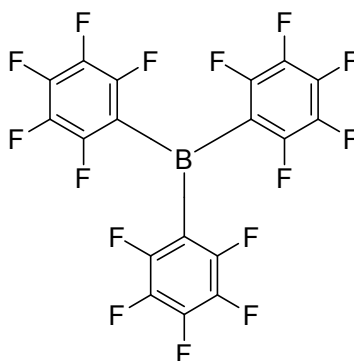
**6.2.7 *R*-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (**138**)** (Evan's Auxilliar) <sup>[91]</sup>

Methanol (190 mL) wird vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und über 10 Minuten Acetylchlorid (34.37 mL, 489.6 mmol) zugegeben. Anschließend wird D-Phenylalanin (25 g, 151 mmol) addiert, worauf zunächst eine trübe Lösung entsteht, die nach einiger Zeit klar wird. Die Lösung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, bis ein weißer Feststoff entsteht. Das Produkt wird in dest. Wasser (750 mL) gelöst und langsam Natriumhydrogencarbonat (62.5 g, 743 mmol) hinzugefügt. Daraufhin wird Ethylchlorformiat (17.2 mL, 179.76 mmol) zugetropft und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wird mit Ethylacetat (insgesamt 1.5 L) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wird in einer Mischung aus Ethanol/Tetrahydrofuran (2:1, 375 mL) gelöst und nacheinander mit Calciumchlorid (28.75 g, 258 mmol) und portionsweise mit Natriumborhydrid (20.75 g, 548.37 mmol) versetzt. Es entsteht eine milchig trübe Lösung, die Apparatur wird mit einem Intensivkühler versehen und 16 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird in eine 1 M Zitronensäurelösung in Wasser (500 mL) gegeben und 20 Minuten gerührt. Die wässrige Lösung wird mit Ethylacetat (3 x 300 mL) extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Petrolether/Ethylacetat 2:1), das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zur Kristallisation bei -25 °C gelagert. Dieser Feststoff wird mit Kaliumcarbonat (25 g, 180.9 mmol) und Toluol (35 mL) versetzt und am Rotationsverdampfer vier Stunden bei ca. 50 mbar und 90 °C Wasserbadtemperatur erhitzt. Danach wird eine Mischung aus Ethanol/Wasser (1:1, 200 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige

Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das entstandene Öl wird 16 Stunden bei -25 °C gelagert und der entstandene Feststoff aus einer Mischung aus Ethanol/*n*-Hexan (1:1, ca. 130 mL) umkristallisiert. Dieser Feststoff wird in Tetrahydrofuran (370 mL) gelöst und die Temperatur auf -78 °C abgekühlt. Zuerst wird über einen Zeitraum von 10 Minuten *n*-Butyllithium (2.5 M in Hexan, 48 mL, 120 mmol) zugetropft und dann frisch destilliertes Propionylchlorid (5.4 mL, 125.6 mmol) hinzugegeben. Es entsteht eine milchig trübe Lösung, die auf Raumtemperatur erwärmt wird. Nach 30 Minuten wird die Reaktion mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (74 mL) versetzt. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 1 M Natronlauge (75 mL) und einer ges. Natriumchlorid-Lösung (75 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird zur Kristallisation bei -25 °C gelagert. Das weiße Produkt wird im Vakuum getrocknet und man erhält (*R*)-(+)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**138**).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = + 65.0$  ( $c = 0.67$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = ppm$  7.18-7.38 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 5H), 4.62-4.73 (m, H-6, 1H), 4.15-4.26 (m, H-5, 2H), 2.88-3.08 (m, H-7, 2H), 2.77 (q, H-2,  $^3J = 13.4$  Hz,  $^3J = 9.6$  Hz, 1H), 1.21 (t, H-1,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H).

**6.2.8** Tris(pentafluorophenyl)boran (TPPB)<sup>[92]</sup>

Magnesiumspäne (2.5 g, 0.1 mol) werden bei Raumtemperatur in Diethylether (174 mL) vorgelegt. Dann wird Pentafluorobrombenzol (12.98 mL, 25.72 g, 0.1 mol) tropfenweise hinzugegeben bis sich eine graue Trübung bildet und anschließend auf 0 °C gekühlt. Die Zugabe des restlichen Pentafluorobrombenzol erfolgt so, dass die Reaktionslösung nicht siedet. In einen zweiten Kolben wird Bortrifluoridetherat eingebracht, in Toluol (70 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Der Grignard wird dazugetrofft, dann wird auf Raumtemperatur erhöht. Es werden ca. 100 mL Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reaktionslösung wird eine Stunde bei ca. 100 °C refluxiert, dann unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingeeengt. Der braune Rückstand wird unter Schutzgasatmosphäre mit *n*-Hexan (insgesamt 200 mL) und Diethylether (200 mL) extrahiert und mittels Schlenkfritte abfiltriert. Die Mutterlauge wird zur Kristallisation bei -25 °C gelagert. Dann wird die Lösung bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Kugelrohrdestillation (100 °C/mbar) gereinigt.

**6.2.9 Bis(*n*-Butyldichlorzinn)oxid **147**** <sup>[93]</sup>

Dibutylzinndichlorid (2.00 g, 6.58 mmol) wird in Ethanol (15 mL) gelöst. Dann erfolgt die Zugabe von Pyridin (0.64 g, 0.66 mL, 8.09 mmol). Im Anschluss werden einige Tropfen Wasser (ca. 1 mL) zu der Reaktionsmischung addiert, woraufhin ein weißer Niederschlag ausfällt. Die Reaktionsmischung wird 10 Minuten refluxiert, woraufhin sich der Niederschlag auflöst. Nach dem Abkühlen fällt das Produkt **147** (1.00 g) als weißer Feststoff aus.

**Smp.:** 106–108 °C.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. <sup>[93]</sup>

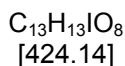
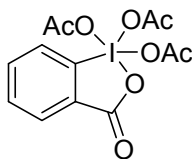
**6.2.10 *Tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat** <sup>[67]</sup>

Trifluormethansulfonsäure (3.5 mL, 0.04 mol) wird bei Raumtemperatur tropfenweise zu *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (6 g, 0.04 mol) gegeben. Anschließend wird 16 Stunden lang auf 60 °C erhöht, bis keine weitere HCl-Entwicklung zu beobachten ist. Das Produkt wird anschließend direkt aus der gelblichen Reaktionslösung abdestilliert und als klares, farbloses Öl erhalten (13 mbar, Ölbad 80 °C). Das feuchtigkeitsempfindliche Produkt wird über Molsieb (4 Å) unter Luftabschluss bei 5 °C gelagert.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = ppm 1.00 (s, 9H), 0.45 (s, 6H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. <sup>[67]</sup>



**6.2.11 DESS-MARTIN Periodinan<sup>[94]</sup>**

Oxon<sup>®</sup> (36.20 g, 0.06 mol) wird in dest. Wasser (130 mL) gelöst und die Temperatur auf 30 °C erhöht. Portionsweise 2-Iod-benzoesäure (10.0 g, 0.04 mol) hinzugefügt. Anschließend wird langsam auf 70 °C erwärmt und drei Stunden gerührt. Dann wird die Temperatur auf 5 °C gekühlt und eineinhalb Stunden gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Wasser (6 x 20 mL) und Aceton (3 x 20 mL) gewaschen. 2-Iodoxybenzoesäure (9.22 g, 0.033 mol) wird 16 h im Vakuum getrocknet.

Anschließend werden Essigsäureanhydrid (36.9 mL, über Calciumcarbid refluxiert und abdestilliert) und *para*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0.046 g) vorgelegt. 2-Iodoxybenzoesäure (9.22 g, 0.033 mol) wird zugegeben und zwei Stunden auf 80 °C erhöht. Danach wird die auf 0 °C gekühlt, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Dieser Feststoff wird mit einer Schlenkfritte abfiltriert und mit Diethylether (3 x 10 mL) gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wird DESS-MARTIN Periodinan (15.44 g, 0.036 mol, 91%) als weißer Feststoff erhalten.

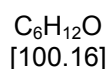
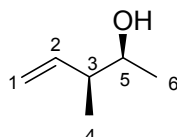
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  8.31 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.29 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz), 8.07 (t, 1H  $J = 8.5$  Hz, 7.3 Hz), 7.80 (t, 1H,  $J = 8.5$  Hz, 7.3 Hz), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  175.6 (s, 2C), 173.9 (s, 1C), 166.1 (s), 142.4 (s), 135.7 (s), 133.8 (s), 131.8 (s), 126.5 (s), 126.0 (s, 2C), 20.4 (s), 20.3 (s, 2C).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. <sup>[94]</sup>

### 6.3 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.2

#### 6.3.1 Homoallylalkohol **126** <sup>[95]</sup>

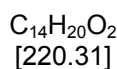
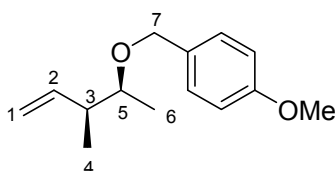


Kalium-*tert*-butoxid (23.70 g, 1.94 mol) wird in Tetrahydrofuran (130 mL) suspensiert und auf -78 °C gekühlt. Dann wird *cis*-Buten (33.9 mL, 0.37 mol) mittels einer Transfernadel zu dieser Suspension hinzugefügt. Im Anschluss wird *n*-BuLi (84 mL, 2.5 M in Tetrahydrofuran, 210 mmol) über 10 Minuten dazugetropft. Die Reaktionstemperatur wird 30 Minuten lang auf -25 °C erwärmt. Anschließend wird wieder -78 °C gekühlt und (+)-Methoxydiisopinocampheylboran **123** (8.03 g, 25.42 mmol) in Diethylether (170 mL) tropfenweise addiert. Nach 30 Minuten wird Bortrifluorid-Etherat (33.9 mL, 0.27 mmol) zugegeben. Dann wird Acetaldehyd (16.9 mL, 0.49 mol) in Diethylether (17 mL, gekühlt auf 0 °C) langsam zugetropft. Nach drei Stunden wird mit Natronlauge (230 mL, 2M) versetzt, die Temperatur auf Raumtemperatur erhöht und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (170 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (170 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt (500 mbar, 40 °C Wasserbadtemperatur). Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt mittels fraktionierender Destillation, wodurch Homoallylalkohol **126** (22.6 g, Sdp. 60-73 °C/ 100 mbar, 80% Ausbeute nach <sup>1</sup>H-NMR) erhalten wird. Das Produkt enthält Rückstände von Tetrahydrofuran und 2,6,6,-Trimethyl-bicyclo-[3.1.1]heptan-3-ol, welche in der folgenden Schützung mit *para*-Methoxybenzylchlorid abgetrennt werden können.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  5.80 (ddd, H-2,  $^3J = 17.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 5.04-5.14 (m, H-1, 2H), 3.70 (m, H-5,  $^3J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H), 2.24 (dq, H-3,  $^3J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 1.51 (br s, OH, 1H), 1.15 (d, H-6,  $^3J = 6.2 \text{ Hz}$ , 3H), 1.03 (d, H-4,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3H).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[95]</sup>

### 6.3.2 *para*-Methoxybenzylether **48**



Natriumhydrid (2.50 g, 60%ige Suspension in Mineralöl, 62.4 mmol) wird in Dimethylsulfoxid (66 mL) suspensiert und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Homoallylalkohol **126** (4.2 g) in Tetrahydrofuran (5.5 mL) wird langsam hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C abgekühlt und *para*-Methoxybenzylchlorid (4.88 mL, 35.99 mmol) tropfenweise addiert. Die Temperatur wird langsam auf Raumtemperatur erhöht und 16 Stunden gerührt. Dann wird ges. Natriumchlorid-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (370 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung (50 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 20:1) gereinigt. **48** (4.6 g, 20.99 mmol, 60% über 2 Stufen) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

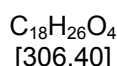
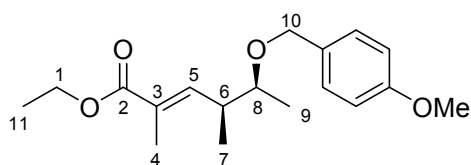
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +1.4$  ( $c = 1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.32 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.92 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 5.87 (ddd, H-2,  $^3J = 17.7$  Hz,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 5.12-5.05 (m, H-1, 2H), 4.56 (d, H-7,  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 4.45 (d, H-7',  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 3.83 (s,  $\text{ArCOCH}_3$ , 3H), 3.41 (dq, H-5,  $^3J = 12.3$ ,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, H-3, 1H), 1.17 (d, H-6,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H), 1.08 (d, H-4,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  159.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 140.9 (C-2), 131.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 114.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.8 (C-1), 78.2 (C-5), 70.4 (C-7), 55.3 ( $\text{ArCOCH}_3$ ), 43.2 (C-3), 16.8 (C-6), 16.0 (C-4).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 220.14633, gefunden 220.14734.

### 6.3.3 ungesättigter Ester **134**



*Para*-Methoxybenzylether **48** (7.00 g, 31.75 mmol) wird mit Sudanrot III (1 mL, ges. Lösung in Ethanol) in Dichlormethan (64 mL) vorgelegt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird Ozon in Sauerstoff (50 L/6 kV Ionisatorspannung) eingeleitet. Nach 20 Minuten verschwindet die rötliche Färbung. Die Ozonolyse wird beendet und das restliche Ozon durch Argon ausgetrieben. Anschließend wird Triphenylphosphin (12.5 g, 47.74 mmol) zugegeben und für eine weitere Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Die Temperatur wird auf  $0^\circ\text{C}$  erhöht und (1-Ethoxycarbonylethyliden)-triphenylphosphoran (34.52 g, 95.24 mmol) hinzugegeben. Dann wird auf Raumtemperatur erhöht und 24 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit *tert*-Butylmethylether aufgenommen. Der

Niederschlag wird abfiltriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und mit PE/EE (2:1) über Kieselgel filtriert. Das Rohprodukt wird nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 10:1) gereinigt. Ester **134** (8.27 g, 26.98 mmol, 85%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

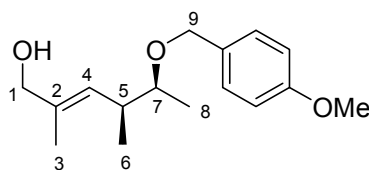
$[\alpha]_D^{20} = +8.0$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.31 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.91 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.67 (d, H-5,  $^3J = 10.3$  Hz, 1H), 4.58 (d, H-10,  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 4.41 (d, H-10',  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 4.22 (q, H-1,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H), 3.84 (s,  $\text{ArCOCH}_3$ , 3H), 3.39 (dq, H-8,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H), 2.77-2.58 (m, H-6, 1H), 1.89 (d, H-4,  $^3J = 1.38$  Hz, 3H), 1.34 (t, H-11,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 1.18 (d, H-9,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H), 1.09 (d, H-7,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  168.4 (C-2), 159.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 144.2 (C-5), 130.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 127.7 (C-3), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 78.0 (C-8), 70.7 (C-10), 60.6 (C-1), 55.3 ( $\text{ArCOCH}_3$ ), 39.6 (C-6), 17.4 (C-9), 16.2 (C-7), 14.4 (C-11), 12.8 (C-4).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$ : 306.18311, gefunden: 306.18564.

#### 6.3.4 Allylalkohol **135**



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$   
[264.36]

Ester **134** (3.0 g, 9.79 mmol) wird in Dichlormethan (77 mL) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Di-*iso*-Butylaluminiumhydrid (29.38 mL, 1 M in Toluol, 29.38 mmol) wird hinzuge tropft und eine Stunde gerührt. Dann wird mit *tert*-Butylmethylether (70 mL) verdünnt und auf Raumtemperatur erwärmt. Wasser (3 mL) wird vorsichtig hinzugegeben bis sich ein Gel ausbildet. Zu diesem Gel werden nacheinander

Natronlauge (3 mL, 4N) und Wasser (6 mL) gegeben und gerührt, bis sich ein weißer Feststoff bildet. Die Reaktionslösung wird über Natriumsulfat abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 2:1) gereinigt. Allylalkohol **135** (2.46 g, 9.30 mmol, 95%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

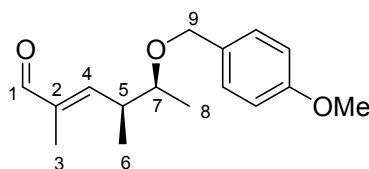
$[\alpha]_D^{20} = +11.0$  ( $c = 1.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.27 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.88 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 5.30 (dq, H-4,  $^3J = 9.8$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H), 4.52 (d, H-9,  $^2J = 11.4$  Hz, 1H), 4.37 (d, H-9',  $^2J = 11.4$  Hz, 1H), 3.98 (d, H-1,  $^4J = 1.0$  Hz, 2H), 3.81 (s,  $\text{ArCOCH}_3$ , 3H), 3.30 (dq, H-7, 6.9 Hz,  $^3J = 3.2$  Hz, 1H), 2.55 (m, H-5, 1H), 1.70 (br s, OH, 1H), 1.67 (d, H-3,  $^4J = 1.4$ , 3H), 1.13 (d, H-8,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H), 1.00 (d, H-6,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  159.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.7 (C-2), 131.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 128.6 (C-4), 113.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 78.7 (C-7), 70.5 (C-9), 68.9 (C-1), 55.3 ( $\text{ArCOCH}_3$ ), 38.1 (C-5), 17.0 (C-8/6), 14.0 (C-3).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 264.17255, gefunden: 264.17466.

### 6.3.5 ungesättigter Aldehyd **47**



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$   
[262.34]

Oxalylchlorid (1.22 mL, 13.95 mmol) wird in Dichlormethan (44 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Dann wird Dimethylsulfoxid (1.32 mL, 18.60 mmol) über 10 Minuten hinzuge tropft und 30 Minuten zur Aktivierung des Dimethylsulfoxids gerührt. Allylalkohol **135** (2.46 g, 9.30 mmol) wird in Dichlormethan (22 mL) aufgenommen

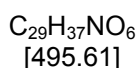
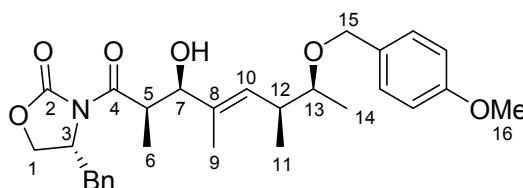
und zur Reaktionslösung zugegeben. Nach einer Stunde wird Triethylamin (6.17 mL, 46.50 mmol) addiert und auf Raumtemperatur erhöht. Wasser (40 mL) wird hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgelsäule (Petrolether/Essigester 2:1) filtriert. Aldehyd **47** (2.39 g, 9.11 mmol, 98%) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +22.2$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  9.39 (s, H-1, 1H), 7.26-7.25 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.88-6.87 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.36 (dd, H-4,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H), 4.54 (d, H-9,  $^2J = 11.5$  Hz, 1H), 4.37 (d, H-9',  $^2J = 11.5$  Hz, 1H), 3.83 (s,  $\text{ArCOCH}_3$ , 3H), 3.44 (dq, H-7,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H), 2.83 (m, H-5, 1H), 1.76 (d, H-3,  $^4J = 1.3$  Hz, 3H), 1.17 (d, H-8,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H), 1.11 (d, H-6,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  195.7 (C-1), 159.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 156.6 (C-4), 139.1 (C-2), 130.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 77.4 (C-7), 70.7 (C-9), 55.4 ( $\text{ArCOCH}_3$ ), 39.6 (C-8), 17.2 (C-8), 15.7, 9.6 (C-3).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 262.15689, gefunden: 262.15633.

6.3.6 Evans-Aldol **139**

*R*-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon **138** (1.60 g, 6.88 mmol) wird in Dichlormethan (12 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nacheinander werden tropfenweise Di-*n*-butylboryl-trifluormethansulfonat (8.23 mL, 1M in Dichlormethan, 8.23 mmol) und Triethylamin (1.25 mL, 8.95 mmol) hinzugefügt. Im Anschluss wird die Temperatur eine Stunde lang auf 0 °C erhöht und danach wieder auf -78 °C abgekühlt. Aldehyd **47** (1.75 g, 6.66 mmol) wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst und langsam zugetropft. Nach 30 Minuten wird auf 0 °C erhöht und eine Stunde gerührt. Dann werden nacheinander pH7-Phosphatpuffer (6.9 mL, 0.1M), Methanol (20.8 mL) und eine Mischung aus Methanol und 35%igem Wasserstoffperoxid (2:1, 20.8 mL) sehr langsam hinzuge tropft und eine Stunde gerührt. Im Anschluss wird Wasser (18.5 mL) hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 x 18 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/ Essigester 2:1). Aldol **139** (3.04 g, 6.13 mmol, 92%, *ds* > 20:1) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -28.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.30-7.35 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 7.22-7.29 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 3H), 7.17-7.21 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.86 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 5.38 (d, H-10,  $^3J = 10.2$  Hz, 1H), 4.65 (m, H-3, 1H), 4.51 (d, H-15,  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 4.37 (d, H-15',  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 4.35 (d, H-7,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H), 4.13-4.14 (m, H-1, 2H), 4.00 (dq, H-13,  $^3J = 6.8$ , 4.4 Hz, 1H), 3.79 (s,  $\text{ArCOCH}_3$ , 3H), 3.30 (dq,  $\text{BnCH}_2$ ,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 3.24 (dq, H-5,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz, 1H), 2.78 (dq,  $\text{BnCH}_2$ ,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 9.5$  Hz,

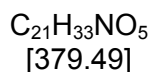
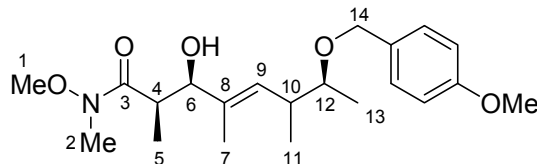


$^1\text{H}$ ), 2.57 (ddq, H-12,  $^3J = 10.3, 6.9, 6.7$  Hz, 1H), 2.00 (br s, OH, 1H), 1.63 (d, H-9,  $^2J = 1.3$ , 3H), 1.19 (d, H-6,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H), 1.10 (d, H-14,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H), 1.00 (d, H-11,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = \text{ppm}$  176.9 (C-4), 159.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 153.2 (C-2), 135.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 127.5 (C-10), 113.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 79.1 (C-7, 2C), 75.8 (C-13), 70.8 (C-1), 66.2 (C-15), 55.4 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 55.4, (C-3), 40.7 ( $\text{CH}_2\text{Bn}$ ), 38.4 (C-5), 37.9 (C-12), 17.6 (C-14), 17.3 (C-11), 13.7 (C-9), 11.1 (C-6).

HRMS (EI): berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_6$   $[\text{M}]^+$ : 495.26209, gefunden: 495.26210.

### 6.3.7 Weinreb-Amid **140**



*N,O*-Dimethylhydroxylaluminium-Hydrochlorid (0.41 g, 4.19 mmol) wird in Dichlormethan (7 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss wird über 10 Minuten Trimethylaluminium (2.1 mL, 2M in *n*-Heptan, 3.9 mmol) hinzugeetropt. Dann wird auf Raumtemperatur erhöht und eine Stunde gerührt. Die klare Reaktionslösung wird auf -20 °C abgekühlt. Aldol **139** (0.99 g, 1.99 mmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und tropfenweise zu der Lösung hinzugegeben. Die trübe Reaktionslösung wird über einen Zeitraum von fünf Stunden auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt. Dann wird die Reaktionslösung in einen zweiten Kolben (0 °C), der wässrige Weinsäure (12 mL, 1M) enthält, überführt. Nach eineinhalb Stunden wird Wasser (20 mL) hinzugefügt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die

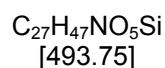
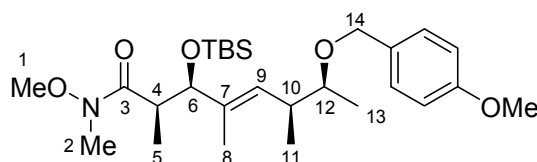
vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Zur Abtrennung des Evans-Auxiliars **138** wird der Rückstand mit Essigester (3 mL) und *n*-Hexan (3 mL) versetzt. Nach 10 Minuten bei 5 °C wird mit einem Impfkristall des Evans-Auxiliars **138** versetzt. Bei einer Temperatur von -20 °C wird 16 Stunden lang auskristallisiert. Die Kristalle werden abfiltriert und mit *n*-Hexan (5 mL) gewaschen. Das reisolierte Auxiliar **138** (0.31 mg, 1.84 mmol, 92%) ist spektroskopisch rein und kann direkt wieder durch Propionylierung zum Evans-Auxiliar **138** umgesetzt werden. Das Filtrat wird bei vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 2:1). Amid **140** (0.73 g, 1.91 mmol, 96%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +3.7$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = \text{ppm}$  7.28-7.26 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.68-6.88 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 5.38 (d, H-9,  $^3J = 9.8$  Hz, 1H), 4.52 (d, H-14,  $^2J = 11.4$  Hz, 1H), 4.35 (d, H-14',  $^2J = 11.4$  Hz, 1H), 4.22-4.26 (m, H-6, 1H), 3.78 (s,  $\text{ArCOCH}_3$ , 3H), 3.66 (s, H-1, 3H), 3.67-3.69 (m, H-12, 1H), 3.26 (dq, H-4,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H), 3.16 (s, H-2, 3H), 3.07 (br s, OH, 1H), 2.50 (ddq, H-10,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 1.60 (d, H-7,  $^4J = 1.5$  Hz, 3H), 1.11 (d, H-5,  $^3J = 6.2$  Hz, 3H), 1.08 (d, H-13,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 1.00 (d, H-11,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  177.7 (C-3), 159.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.0 (C-8), 132.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 125.3 (C-9), 113.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 79.0 (C-6), 75.5 (C-12), 70.6 (C-14), 61.5 (C-1), 55.2 ( $\text{ArCOCH}_3$ ), 38.8 (C-4), 36.9 (C-10), 31.8 (C-2), 17.5 (C-13), 17.4 (C-11), 13.7 (C-7), 10.6 (C-5).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 380.2437, gefunden: 380.2445.

**6.3.8 *tert*-Butyldimethylsilyl-Weinreb-Amid **141****

Amid **140** (0.72 g, 1.89 mmol) wird in Dichlormethan (7 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander werden tropfenweise 2,6-Lutidin (0.4 mL, 3.20 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (0.6 mL, 2.46 mmol) hinzugegeben. Nach 10 Minuten wird auf Raumtemperatur erhöht und eine Stunde gerührt. Dann wird Methanol (0.2 mL) hinzugefügt und die Reaktionslösung mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4 mL), Natriumhydrogensulfat-Lösung (1M, 2 x 7.5 mL), wieder ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (4 mL) gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 2:1). **141** (0.56 g, 1.13 mmol, 60%) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.0$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

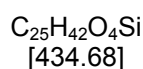
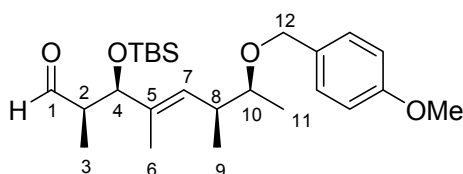
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.25-7.27 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.86-6.87 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 5.10 (d, H-9,  $^3J = 10.3$  Hz, 1H), 4.50 (d, H-14,  $^2J = 11.0$  Hz, 1H), 4.33 (d, H-14',  $^2J = 11.0$  Hz, 1H), 4.14 (d, H-6,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H), 3.83 (s,  $\text{ArCOCH}_3$ , 3H), 3.63 (s, H-1, 3H), 3.15 (dq, H-12,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H), 3.13-3.19 (m, H-4, 1H), 3.08 (s, H-2, 3H), 2.35-2.45 (m, H-10, 1H), 1.60 (d, H-7,  $^4J = 1.3$  Hz, 3H), 1.18 (d, H-15,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H), 1.02 (d, H-13,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H), 0.99 (d, H-11,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H), 0.87 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 0.06 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), -0.02 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  175.5 (C-3), 159.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.0 (C-7), 131.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.1 (C-9), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 80.6 (C-6), 79.4 (C-12), 70.7 (C-14), 61.4 (C-1), 55.3 ( $\text{ArCOCH}_3$ ), 39.9 (C-4), 39.0 (C-10), 33.6 (C-2), 25.8

(SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C) 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.5 (C-13), 17.1 (C-11), 15.3 (C-8), 11.2 (C-5), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>5</sub> Si [M+H]<sup>+</sup>: 494.3302, gefunden: 494.3307.

### 6.3.9 Aldehyd **45**



Weinreb-Amid **141** (2.56 g, 5.18 mmol) wird in Tetrahydrofuran (15 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Im Anschluss wird Di-*iso*-Butylaluminiumhydrid (12.96 mL, 1 M in Toluol, 12.96 mmol) mittels Spritzenpumpe über 20 Minuten zugetropft. Nach der Zugabe wird weitere 20 Minuten lang gerührt. Überschüssiges Di-*iso*-butylaluminiumhydrid wird durch die tropfenweise Zugabe von Aceton (0.64 mL) gequencht. Die Reaktionslösung wird in einen zweiten Kolben mit Weinsäure (46.2 mL, 1M) und *n*-Hexan (38.5 mL) überführt. Nach einer Stunde Rühren werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 2:1). Aldehyd **45** (2.00 g, 4.61 mmol, 89%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +14.1$  ( $c = 1.8$ , CHCl<sub>3</sub>).

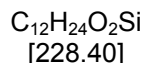
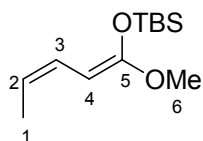
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  9.64 (d, H-1, <sup>3</sup> $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.28 (d, H<sub>ar</sub>, 2H), 6.90 (d, H<sub>ar</sub>, 2H), 5.22 (d, H-7, <sup>3</sup> $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.52 (d, H-12, <sup>2</sup> $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.32 (d, H-12', <sup>2</sup> $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.20 (d, H-4, <sup>3</sup> $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.82 (s, ArCOCH<sub>3</sub>, 3H),

3.24 (dq, H-10,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 2.55 (ddq, H-8,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H), 2.49 (dq, H-2,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 1.61 (d, H-6,  $^4J = 1.3$  Hz, 3H), 1.10 (d, H-11,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H), 1.06 (d, H-3,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.02 (d, H-9,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  204.6 (C-1), 159.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.0 (C-5), 131.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.9 (C-7), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 78.8 (C-10), 78.5 (C-4), 70.6 (C-12), 55.4 ( $\text{ArCOCH}_3$ ), 51.3 (C-2), 38.8 (C-8), 25.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.5 (C-11), 16.9 (C-9), 12.5 (C-6), 9.7 (C-3), -4.3 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.0 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{NaO}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : gefunden: 457.2744.

### 6.3.10 Ketenacetal 46



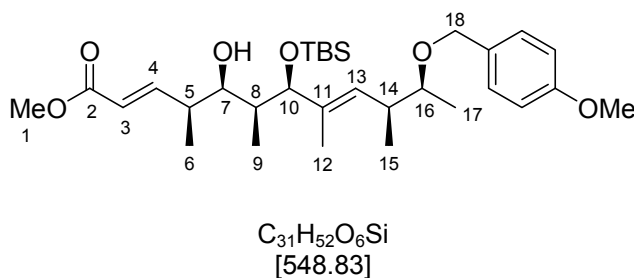
Diisopropylamin (7.0 mL, 49.3 mmol, absolutiert) wird in Tetrahydrofuran (30 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Dann wird *n*-Butyllithium (19.75 mL, 2.5 M in Hexan, 49.0 mmol) über 10 Minuten zugegeben. Im Anschluss wird die Temperatur auf -78 °C gesenkt und mit einem Abstand von jeweils 15 Minuten tropfenweise 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU) (8.0 mL, 66.0 mmol), *trans*-2-Pentensäuremethylester (5.0 g, 43.0 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (8.1 g, 54.0 mmol) in Tetrahydrofuran (20 mL) hinzugegeben. Nach 30 Minuten wird auf Raumtemperatur erwärmt und eineinhalb Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (46 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 x 50 mL) extrahiert. Danach wird die organische Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (20 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Durch

Destillation erhält man ein 1,2-Z/E-Gemisch (5:1) des gereinigten Produktes **46** (8.35 g, 36.5 mmol, 85%) in Form eines farblosen Öls (Sdp. 55 °C, 0.3 mbar).

Hauptprodukt (1,2-Z-**46**): **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  6.17 (dd, H-3,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 1H), 5.09 (ddq, H-2,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H), 4.53 (dd, H-4,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 1.0$  Hz, 1H), 3.62 (s, H-6, 3H), 1.69 (dd, H-1,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 0.96 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.19 (s, SiCH<sub>3</sub>, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  158.6 (C-5), 124.4 (C-3), 116.6 (C-2), 75.4 (C-4), 54.8 (C-6), 25.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.3 (C-1), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>, 2C).

### 6.3.11 Aldolprodukt **44**



Aldehyd **45** (2.1 g, 4.83 mmol) wird in Diethylether (64 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird Tris(pentafluorphenyl)boran (2.82 g, 5.5 mmol) in Diethylether (15 mL) hinzuge tropft. Ketenacetal **46** (2.38 g, 10.4 mmol) und Isopropanol (0.32 mg, 5.3 mmol) werden mit Diethylether (10 mL) verdünnt und über zwei Stunden zugetropft. Im Anschluss wird auf -50 °C erwärmt. Ohne weitere Aufarbeitung wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 4:1). Ester **44** (2.65 g, 4.82 mmol, 85%) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +6.8$  ( $c = 0.6$ , CHCl<sub>3</sub>).

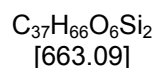
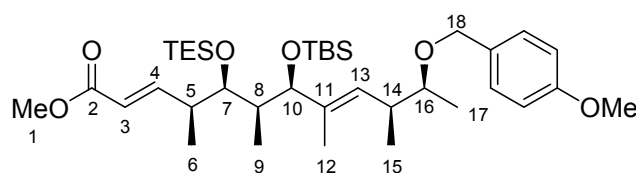
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta = ppm$  7.22-7.24 (d, H<sub>ar</sub>, 2H), 6.84-6.87 (d, H<sub>ar</sub>, 2H), 6.67 (dd, H-4,  $^2J = 15.4$  Hz,  $^3J = 9.5$  Hz, 1H), 5.81 (dd, H-3,  $^2J = 15.7$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1H),

$^1\text{H}$ ), 5.23 (d, H-13,  $^3J = 10.5$  Hz, 1H), 4.49 (d, H-18,  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 4.35 (d, H-18',  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 3.88 (d, H-10,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H), 3.78 (s, H-1, 3H), 3.71 (s, ArCOCH<sub>3</sub>, 3H), 3.27-3.32 (m, H-7, 1H), 2.62 (dq, H-16,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H), 2.40 (dddq, H-14,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1H), 2.42 (m, H-5, 1H), 2.02, (s, OH, 1H), 1.57-1.61 (m, H-8, 1H), 1.53 (d, H-12,  $^3J = 1.1$  Hz, 3H), 1.10 (d, H-17,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H), 0.98 (d, H-6,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H), 0.95 (d, H-15,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H), 0.86 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.85 (d, H-9,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 0.03 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), -0.04 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  167.1 (C-2), 159.2 (C<sub>ar</sub>), 150.9 (C-4), 136.3 (C-11), 131.2 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>, 2C), 129.2 (C-13), 121.0 (C-3), 113.9 (C<sub>ar</sub>, 2C), 82.5 (C-10), 78.6 (C-16), 75.4 (C-7), 70.5 (C-18), 55.4 (ArCOCH<sub>3</sub>), 51.6 (C-1), 41.1 (C-8), 39.8 (C-5), 37.8 (C-14), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 18.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.3 (C-17), 16.7 (C-15), 16.6 (C-6), 12.1 (C-12), 8.2 (C-9), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>52</sub>O<sub>6</sub>Si 548.35333 [M+Na]<sup>+</sup>: gefunden 548.35328.

### 6.3.12 Triethylsilyl ether **142**



Aldolprodukt **44** (1.57 g, 2.83 mmol) wird in Dichlormethan (32 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander werden 2,6-Lutidin (0.83 mL, 7.13 mmol) und Triethylsilyltrifluormethansulfonat (0.97 mL, 4.25 mmol) hinzugegeben. Nach 20 Minuten wird die Reaktion mit ges.Natriumhydrogencarbonat-Lösung (18.2 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogensulfat-Lösung (5 mL, 1M) und ges.Natriumhydrogencarbonat-

Lösung (5 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 15:1) gereinigt. Ester **142** (1.80 g, 2.72 mmol, 96%) wird als farbloses Öl erhalten.

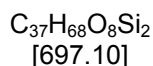
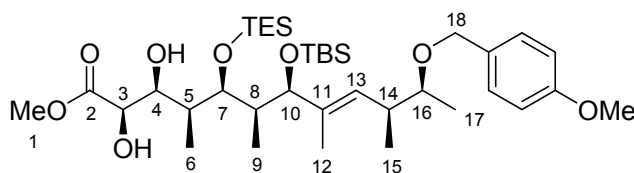
$[\alpha]_D^{23} = +7.0$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.29 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.97 (dd, H-4,  $^3J = 15.7$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 6.89 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.88 (dd, H-4,  $^3J = 15.8$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H), (dd, H-3,  $^3J = 15.7$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H), 5.17 (d, H-13,  $^3J = 9.9$  Hz, 1H), 4.56 (d, H-18,  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 4.39 (d, H-18',  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.83 (s, H-1, 3H), 3.78 (d, H-10,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H), 3.75 (s,  $\text{ArCOCH}_3$ , 3H), 3.57 (dd, H-7,  $^3J = 5.8$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H), 3.27 (dq, H-16,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 2.57 (ddq, H-14,  $^3J = 9.6$  Hz,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 2.50-2.45 (m, H-5, 1H), 1.72 (ddq, H-8,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 2.7$  Hz, 1H), 1.53 (d, H-12,  $^4J = 1.4$  Hz, 3H), 1.18 (d, H-17,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H), 1.04 (d, H-15,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 0.97 (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.9$  Hz, 9H), 0.95 (d, H-6,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H), 0.88 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 0.85 (d, H-9,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 0.60 (q,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.9$  Hz, 6H), 0.03 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.02 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = \text{ppm}$  167.2 (C-2), 159.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 152.5 (C-4), 136.9 (C-11), 131.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.2 (C-13), 120.2 (C-3), 113.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 80.7 (C-10), 78.8 (C-16), 75.1 (C-7), 70.6 (C-18), 55.4 ( $\text{ArCOCH}_3$ ), 51.6 (C-1), 42.5 (C-8), 39.4 (C-5), 39.0 (C-14), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 17.6 (C-17), 17.1 (C-15), 15.2 (C-5), 12.0 (C-12), 10.9 (C-9), 7.3 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), 5.8 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), -4.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.8 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{Si}_2$   $[\text{M}]^+$ : 662.43982, gefunden: 662.43843.



6.3.13 Diol **143**

Kaliumcarbonat (1.14 g, 8.24 mmol), Kaliumhexacyanoferrat (III) (2.72 g, 8.26 mmol), Methansulfonamid (0.26 g, 2.73 mmol) und (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (0.022 g, 0.028 mmol) werden in *tert*-Butanol/Wasser (1:1, 28 mL) gelöst. Die Temperatur wird auf 0 °C abgekühlt. Im Anschluss wird Osmiumtetroxid (0.35 mL, 2.5%ig in *tert*-Butanol) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Rühren wird Ester **142** (1.83 g, 2.76 mmol) in wenig *tert*-Butanol langsam hinzuge tropft. Nach fünf Tagen wird die Reaktion durch Zugabe von festem Natriumsulfit (0.69 g, 5.47 mmol) beendet. Nach der Zugabe wird eine Stunde lang gerührt und dann Wasser (6 mL) hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet abfiltriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 4:1). Diol **143** (1.77 g, 2.54 mmol, 92%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

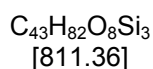
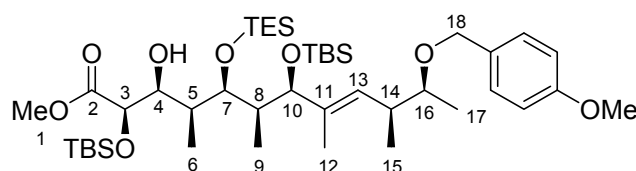
$[\alpha]_D^{20} = -10.0$  ( $c = 1.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  7.27 (d, H<sub>ar</sub>, 2H), 6.89 (d, H<sub>ar</sub>, 2H), 5.18 (d, H-13, <sup>3</sup>J = 9.5 Hz, 1H), 4.53 (d, H-18, <sup>2</sup>J = 11.9 Hz, 1H), 4.42 (d, H-18', <sup>2</sup>J = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (dd, H-3, <sup>3</sup>J = 5.1 Hz, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1H), 3.82 (s, ArCOCH<sub>3</sub>, 3H), 3.79 (s, H-1, 3H), 3.76 (d, H-4, <sup>3</sup>J = 9.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, H-10, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1H), 3.31 (m, H-7, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 1H), 3.21 (d, H-16, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 1H), 2.69-2.61 (m, H-14, 2H), 1.82-1.78 (m, H-8/H-5, 2H), 1.60 (d, H-12, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 3H), 1.14 (d, H-17, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H), 1.01-0.95 (m, 18H), 0.89 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.64 (q, J = 7.9 Hz, 6H), 0.05 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), -0.01 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = \text{ppm}$  174.3 (C-2), 159.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 137.6 (C-11), 130.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.5 (C-13), 129.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 81.3 (C-3), 78.6 (C-10), 73.5 (C-16), 73.2 (C-4), 72.3 (C-18), 70.4 (C-7), 55.4 ( $\text{ArCOCH}_3$ ), 52.7 (C-1), 42.5 (C-8), 39.6 (C-5), 37.7 (C-14), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 17.2 (C-17), 16.6 (C-15), 11.8 (C-12), 11.3 (C-9), 10.6 (C-6), 7.3 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), 5.8 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), -4.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.9 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{68}\text{NaO}_8\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 719.4350, gefunden: 719.4333.

### 6.3.14 Monohydroxyester **144**



Diol **143** (0.099 g, 0.12 mmol) wird in Dimethylformamid (4 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander werden Imidazol (0.058 g, 0.86 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.064 g, 0.43 mmol) hinzugefügt. Die Temperatur wird langsam auf Raumtemperatur erhöht und 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Monohydroxyester **144** (0.095 g, 0.12 mmol, 98%) wird nach Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 4:1) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +2.7$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

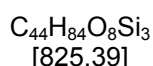
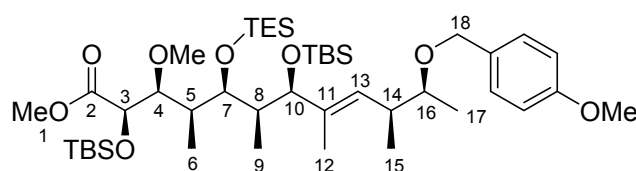
**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.25-7.27 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.85-6.88 (d  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 5.12 (d, H-13,  $^3J = 9.6$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H), 4.54 (d, H-18,  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 4.39 (d, H-18',  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 4.07 (d, H-3,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 3.79-3.82 (m, H-4, 1H), 3.80

(s, ArCOCH<sub>3</sub>, 3H), 3.74 (d, H-4, <sup>3</sup>J = 10.0 Hz, 1H), 3.72 (s, H-1, 3H), 3.54 (d, H-7, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H), 3.51 (d, H-10, 1H), 3.23 (dq, H-16, <sup>2</sup>J = 6.1 Hz, 1H), 2.57 (ddq, H-14, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J = 2.7 Hz, 1H), 2.54 (d, H-7, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 1H), 1.86 (ddq, H-5, <sup>3</sup>J = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 1H), 1.60 (m, H-8, 1H), 1.58 (d, H-12, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 3H), 1.16 (d, H-17, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 3H), 1.00 (d, H-15, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, 3H), 0.96 (t, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 9H), 0.90 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.88 (d, H-9, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, H-6, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (s, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 9H), 0.57-0.63 (m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6H), 0.07 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.06 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.02 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), -0.04 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = ppm 172.5 (C-2), 159.2 (C<sub>ar</sub>), 137.5 (C-11), 131.3 (C-13), 131.3 (C<sub>ar</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub> 2C), 113.8 (C<sub>ar</sub>, 2C), 81.6 (C-3), 78.8 (C-10), 75.9 (C-16), 74.1 (C-18), 71.7 (C-4), 70.5 (C-7), 55.4 (ArCOCH<sub>3</sub>), 51.9 (C-1), 40.2 (C-8), 38.6 (C-5), 26.0 (C-14), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 18.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 17.5 (C-17), 17.2 (C-15), 11.6 (C-12), 10.4 (C-8), 10.4 (C-6), 7.3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.1 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (SiCH<sub>3</sub>), -5.1 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>43</sub>H<sub>83</sub>NaO<sub>8</sub>Si<sub>3</sub> [M+Na+H]<sup>+</sup>: 834.5294, gefunden: 834.5302.

### 6.3.15 Methylester **145**



Trimethyloxonium-tetrafluoroborat (Meerwein-Salz, 0.27 g, 1.85 mmol) und 1,8-Bis-(dimethylamino)-naphtalin (Proton Sponge<sup>®</sup>, 0.39 g, 1.84 mmol) werden in der Glovebox eingewogen. Im Anschluss wird Dichlormethan (3.5 mL) hinzugegeben und auf 0 °C gekühlt. Langsam wird eine Lösung von Hydroxyester **144** (0.095 g,

0.12 mmol) in Dichlormethan (1 mL) hinzugetropft. Die Reaktion wird gegen Lichteinfall geschützt und 24 Stunden gerührt. Im Anschluss wird mit *tert*-Butylmethylether (30 mL) verdünnt und mit wässriger Natriumhydrogensulfat-Lösung (33 mL, 1 M) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) und ges. Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 20:1). Methylether **145** (0.079 g, 0.096 mmol, 80%) wird als farbloses Öl erhalten.

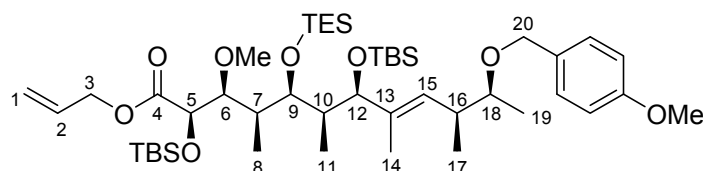
$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +4.6$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.25-7.27 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.85-6.86 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 5.18 (dd-artig, H-13,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^3J = 1.2$  Hz, 1H), 4.53 (d, H-18,  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 4.35 (d, H-18',  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 4.27 (d, H-3,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 3.83 (s,  $\text{ArCOCH}_3$ , 3H), 3.78 (d, H-10,  $^3J = 9.9$  Hz, 1H), 3.73 (s, H-1, 3H), 3.46 (dd, H-4,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^3J = 0.8$  Hz, 1H), 3.40 (s, OMe, 3H), 3.34 (dd, H-7,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, 1H), 3.22 (dq, H-16,  $J = 7.9, 6.1$  Hz, 1H), 2.49 (ddq, H-14,  $^3J = 9.6$  Hz,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 1.82 (ddq, H-5,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1H), 1.63 (ddq, H-8,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H), 1.60 (d, H-12,  $^4J = 1.3$  Hz, 3H), 1.16 (d, H-17,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H), 1.02 (d, H-15,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 8.0$  Hz, 9H), 0.90 (s,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 9H), 0.86 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 0.86 (d, H-9,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 0.83 (d, H-6,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H), 0.55-0.67 (m,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 6H), 0.07 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.06 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.03 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), -0.04 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  172.6 (C-2), 159.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.9 (C-11), 131.9 (C-13), 131.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 82.7 (C-3), 78.9 (C-4), 75.4 (C-10), 74.4 (C-16), 70.7 (C-18), 60.6 (OMe), 55.4 ( $\text{ArCOCH}_3$ ), 51.8 (C-1), 39.5 (C-8), 39.3 (C-14), 39.0 (C-5), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 18.4 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 17.9 (C-17), 16.9 (C-15), 11.7 (C-12), 11.3 (C-9), 10.1 (C-6), 7.4 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), 6.3 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), -4.1 ( $\text{SiCH}_3$ ), 4.8 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.9 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.0 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $C_{44}H_{84}NaO_8Si_3$   $[M+Na]^+$ : 847.5372, gefunden: 847.5370.

### 6.3.16 Allylester **148**



[851.43]  
 $C_{46}H_{86}O_8Si_3$

Methylester **145** (0.777 g, 0.91 mmol) wird in einem isolierten Refluxiergefäß in Allylalkohol (16 mL) gelöst. Im Anschluss wird Bis(*n*-Butyldichlorzinn)oxid **147** (0.253 g) hinzugefügt und fünf Tage bei 160 °C refluxiert. Nach dieser Zeit wird der Allylalkohol bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 15:1) Allylester **148** (0.793 g, 0.93 mmol, 99%) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{23} = +2.0$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

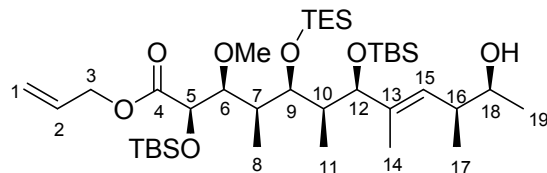
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = ppm$  7.25-7.27 (d,  $H_{ar}$ , 2H), 6.86-6.88 (d,  $H_{ar}$ , 2H), 5.92 (ddt, H-2,  $^3J = 17.0$  Hz,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H), 5.38 (ddd, H-1,  $^2J = 17.0$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H), 5.26 (ddd, H-1',  $^2J = 10.4$  Hz,  $^3J = 2.5$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H), 5.19 (dd-artig, H-15,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H), 4.59 (m, H-3,  $^2J = 19.6$  Hz,  $^2J = 13.0$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 2H), 4.55 (d, H-20,  $^2J = 11.2$  Hz, 1H), 4.35 (d, H-20',  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 4.27 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 3.80 (s,  $ArCOCH_3$ , 3H), 3.76-3.81 (m, H-12, 1H), 3.46 (d, H-6,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H), 3.40 (s, OMe, 3H), 3.33 (dd, H-9,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^2J = 1.0$  Hz, 1H), 3.23 (dq, H-18,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 2.43-2.54 (m, H-16, 1H), 1.82 (ddq, H-7,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H), 1.63-1.67 (m, H-10, 1H), 1.60 (d, H-14,  $^4J = 1.1$  Hz, 3H), 1.16 (d, H-18,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H), 1.04 (d, H-17,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 0.95 (t,  $SiCH_2CH_3$ ,  $J = 8.0$  Hz, 9H), 0.90 (s,  $Si(CH_3)_3$ , 9H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (d, H-8,  $^3J = 6.8$  Hz, 6H), 0.84 (d, H-11,

$^3J = 7.0$  Hz, 3H), 0.57-0.64 (m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6H), 0.08 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.07 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.03 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), -0.03 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  171.8 (C-4), 159.2 (C<sub>ar</sub>), 136.9 (C-13), 131.9 (C-2), 131.7 (C-15), 131.3 (C<sub>ar</sub>), 129.2 (C<sub>ar</sub>, 2C), 119.4 (C-1), 113.8 (C<sub>ar</sub>, 2C), 82.6 (C-5), 81.3 (C-6), 78.9 (C-12), 75.7 (C-17), 74.3 (C-19), 70.7 (C-3), 65.7 (C-9), 60.7 (OMe), 55.4 (ArCOCH<sub>3</sub>), 39.5 (d, C-7/10, 2C), 39.4 (C-16), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 2C), 18.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 6C), 17.9 (C-18), 16.9 (C-17), 11.6 (C-14), 11.7 (C-11), 10.1 (C-8), 7.4 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>46</sub>H<sub>86</sub>NaO<sub>8</sub>Si<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 873.5529, gefunden: 873.5531.

### 6.3.17 Alkohol 149



[731.28]  
C<sub>38</sub>H<sub>78</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>3</sub>

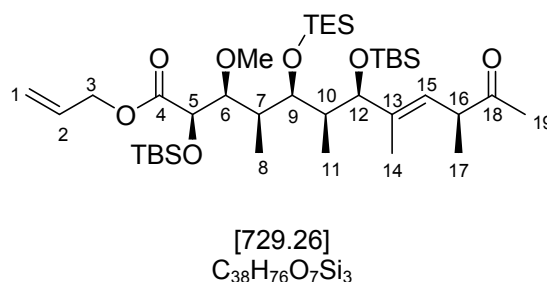
Allylester **148** (197 mg, 0.27 mmol) wird in Dichlormethan (3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird pH7-Phosphatpuffer (0.25 mL) hinzugegeben. Danach wird 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) (130 mg, 0.57 mmol) als Feststoff hinzugefügt. Nach eineinhalb Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 2 mL) gewaschen. Danach wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Essigester 2:1) wird Alkohol **149** (187 mg, 0.25 mmol, 95%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -3.5$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = \text{ppm}$  5.92 (ddt, H-2,  $^3J = 17.1$  Hz,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 5.36 (ddd, H-1,  $^3J = 17.1$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H), 5.26 (ddd, H-1',  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 2.5$  Hz,  $^3J = 1.1$  Hz, 1H), 5.20 (dd, H-15,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 1.0$  Hz, 1H), 4.59 (dddddd, H-3,  $^2J = 17.8$  Hz,  $^2J = 13.0$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 2H), 4.28 (d, H-5,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H), 3.79 (d, H-12,  $^3J = 9.9$  Hz, 1H), 3.59 (m, H-6,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H), 3.46 (d, H-18,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H), 3.43 (s, OMe, 3H), 3.33 (dd, H-9,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H), 2.41 (ddq, H-16,  $^3J = 9.7$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 1.80 (ddq, H-7,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H), 1.58-1.68 (m, H-10, 1H), 1.61 (d, H-14,  $^3J = 1.3$  Hz, 3H), 1.17 (d, H-19,  $^3J = 6.3$  Hz, 3H), 1.01 (d, H-17,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.7$  Hz, 9H), 0.90 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 0.87 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 0.85 (d, H-8/11,  $^3J = 6.9$  Hz, 6H), 0.58-0.66 (m,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 6H), 0.07 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.06 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.03 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), -0.03 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  171.8 (C-4), 137.7 (C-13), 131.7 (C-2), 131.1 (C-15), 119.4 (C-1), 82.7 (C-5), 81.2 (C-6), 75.7 (C-12), 74.4 (C-18), 71.8 (C-3), 65.7 (C-9), 60.6 (OMe), 40.1 (C-10), 39.6 (C-16), 39.2 (C-7), 25.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 2C), 21.5 (C-19), 18.4 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 6C), 15.8, 11.8 (C-14), 11.3 (C-11), 10.2 (C-8), 7.4 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), 6.3 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), -4.1 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.7 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.9 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.0 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{38}\text{H}_{78}\text{NaO}_7\text{Si}_3$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 753.4953, gefunden: 753.4971.

**6.3.18 Methylketon 42 (C1-C12 Fragment)**

Zu einer Lösung von Alkohol **149** (219 mg, 0.29 mmol) in Acetonitril (2.5 mL) wird gepulvertes Molekularsieb 4 Å (109 mg) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (64.4 mg, 0.55 mmol) gegeben. Nach 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird Tetrapropylammoniumperruthenat (1.56 mg, 44 µmol) hinzugegeben. Nach weiteren 15 Minuten ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss wird das Rohprodukt direkt auf eine Kieselgelsäule (Petrolether/Essigester 4:1) aufgetragen und chromatographiert. Dadurch wird Methylketon **42** (209 mg, 0.28 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{23} = +51.3$  ( $c = 0.3$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  5.91 (ddt, H-2,  $^3J = 17.2$  Hz,  $^3J = 10.3$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H), 5.36 (ddd, H-1,  $^2J = 17.2$  Hz,  $^3J = 2.8$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H), 5.23-5.28 (m, H-1'/15, 2H), 4.59 (dddd, H-3,  $^2J = 19.9$  Hz,  $^3J = 12.9$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 2H), 4.27 (d, H-5,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 3.81 (d, H-12,  $^3J = 10.0$  Hz, 1H), 3.38-3.47 (m, H-6/9, 2H), 3.43 (s, OMe, 3H), 3.32 (dd, H-16,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 1H), 2.11 (s, H-19, 3H), 1.78 (ddq, H-7,  $^3J = 9.7$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H), 1.57-1.72 (m, H-10, 1H), 1.68 (d, H-14,  $^4J = 1.3$  Hz, 3H), 1.14 (d, H-17,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 0.95 (d, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 8.0$  Hz, 9H), 0.90 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.86 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.85 (d, H-11,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H), 0.84 (d, H-8/11,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H), 0.49-0.66 (m, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6H), 0.07 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.06 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.03 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), -0.05 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  209.1 (C-18), 171.8 (C-4), 140.1 (C-13), 131.7 (C-2), 127.5 (C-15), 119.5 (C-1), 82.8 (C-5), 80.8 (C-6), 75.8 (C-12), 74.2 (C-3), 65.7 (C-9), 60.7 (OMe), 46.9 (C-16), 39.8 (C-10), 39.2 (C-7), 28.4 (C-19), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

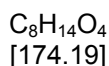
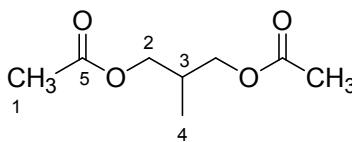


2C), 18.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 6C), 16.3 (C-17), 11.8 (C-14), 11.3 (C-11), 10.0 (C-8), 7.3 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.2 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>76</sub>NaO<sub>7</sub>Si<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 751.4797, gefunden: 751.4780.

## 6.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.3.1

### 6.4.1 Diacetat **151**



2-Methyl-1,3-propandiol (**150**) (7.50 g, 83.55 mmol) wird in Dichlormethan (200 mL) gelöst. Anschließend werden Triethylamin (69.56 mL, 499.00 mmol), Acetanhydrid (23.75 mmol, 23.63 mL) und DMAP (1.07 g, 7.59 mmol) unter Eiskühlung zugefügt, dann wird auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 16 Stunden Rühren wird die Reaktion durch dest. Wasser (180 mL) gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 20 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Destillation (Sdp. 165 °C/10 mbar). Diacetat **151** (13.24 g, 76.06 mmol, 95%) wird als farbloses Öl erhalten.

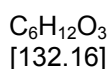
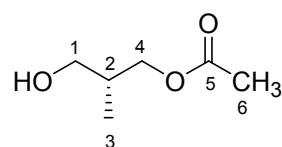
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = ppm 0.96 (d, H-4, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, 3H), 2.03 (s, H-1, 6H), 2.10-2.22 (m, H-3, 1H), 3.98 (d, H-2, <sup>2</sup>J = 12.3 Hz, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = ppm 171.2 (C-5, 2C), 65.9 (C-2, 2C), 32.4 (C-3), 20.9 (C-1, 2C), 13.9 (C-4).

**HRMS (EI):** C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>, berechnet 197.0789, gefunden: 197.0790.

## 6.4 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.3.1

### 6.4.2 Monoacetat **152**<sup>[63]</sup>



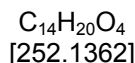
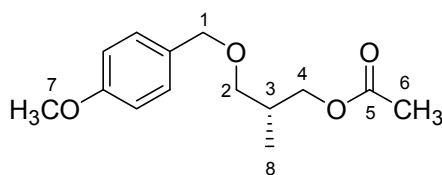
Diacetat **151** (13.24 g, 76.06 mmol) wird in dest.Wasser (100 mL) und *n*-Propanol (20 mL) gelöst. Anschließend wird Phosphat-Pufferlösung (pH = 7, 26.5 mL) und Lipase PS-D (0.13 g, immobilisiert auf Kieselgur). Die Reaktionstemperatur wird auf 30 °C erhöht. Nach 16 Stunden wird das Enzym abfiltriert. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Essigester (4 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet, dann wird das Trockenmittel abfiltriert. EE wird im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch Flashchromatographie (*n*-Hexan/Essigester 2:1) wird Monoacetat **152** (5.13 g, 38.79 mmol, 51%) als farbloses Öl erhalten; nicht abreagiertes Diacetat **151** (6.48 g, 38.79 mmol) kann reisoliert werden.

$[\alpha]_D^{20} = +4.5$  ( $c = 0.8$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  4.06 (dd, H-4, <sup>3</sup>*J* = 10.5 Hz, <sup>2</sup>*J* = 12.0 Hz, 2H), 3.50 (dd, H-1, *J* = 10.5, 12.5 Hz, 2H), 2.05 (s, H-6, 3H), 1.88-2.02 (m, H-2, 1H), 0.96 (d, H-3, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  171.7 (C-5), 66.2 (C-4), 64.4 (C-1), 35.4 (C-2), 20.8 (C-6), 13.5 (C-3).

**HRMS (EI):** berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 132.0786, gefunden: 132.6720.

6.4.1 Acetat **153**

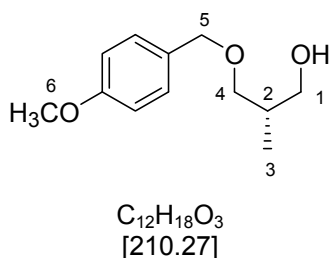
Monoacetat **152** (1.99 g, 15.10 mmol) wird in Dichlormethan (60 mL) gelöst. Anschließend werden *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (4.69 g, 16.62 mmol) und Camphersulfonsäure (0.35 g, 1.51 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30 mL) hinzugefügt. Die Lösung wird über Celite®535 abfiltriert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigester 8:1). Das Produkt **153** (3.62 g, 14.35 mmol, 95%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -2.9$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.25 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 4.43 (s, H-1, 2H), 4.10 (dd, H-4,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 3.99 (dd, H-4',  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 6.2$  Hz, 1H), 3.78 (s,  $-\text{OCH}_3$ , 3H), 3.36 (dd, H-2,  $^2J = 14.3$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz; 2H), 2.06-2.15 (m, H-3, 1H), 2.02 (s, H-6, 3H), 0.97 (d, H-8,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  170.9 (C-5), 159.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 72.6 (C-1), 71.7 (C-2), 66.5 (C-4), 55.1 (C-7), 33.3 (C-2), 20.7 (C-6), 14.1 (C-8).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$   $[\text{M}]^+$ : 252.1362, gefunden: 252.1363.

6.4.2 Alkohol **154**

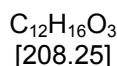
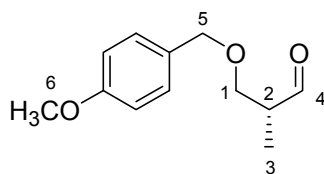
Acetat **153** (2.66 g, 10.54 mmol) wird in Methanol (10 mL) gelöst. Anschließend wird eine Lösung von Kaliumhydroxid (1.18 g, 21.08 mmol) in Methanol (5 mL) langsam hinzuge tropft und vier Stunden bei gerührt. Zum Stoppen der Reaktion wird wässrige, gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (5 mL) hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 3 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigester 2:1). Alkohol **154** (2.13 g, 10.11 mmol, 96%) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -11.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.27 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 4.45 (s, H-5, 2H), 3.83 (s, H-6, 3H), 3.63-3.55 (m H-1, 2H), 3.54 (dd, H-4,  $^2J = 9.0$  Hz,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 3.41 (dd, H-4',  $^2J = 8.9$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz, 1H), 2.67 (br s, OH, 1H), 2.08 (m, H-2, 1H), 0.89 (d, H-3,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  159.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 75.4 (C-4), 73.8 (C-5), 68.2 (C-1), 55.4 (C-6), 35.6 (C-2), 13.6 (C-3).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 210.1256, gefunden: 210.1257.

6.4.3 Aldehyd **51**

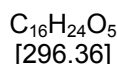
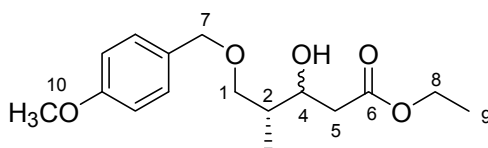
Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.62 mL, 7.13 mmol, 1.5 eq.) in Dichlormethan (18 mL) wird bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  absolutes Dimethylsulfoxid (0.67 mL, 9.50 mmol) getropft und 30 Minuten gerührt. Der Alkohol **154** (1.00 g, 4.70 mmol) wird in Dichlormethan (9 mL) gelöst und langsam zugegeben. Nach einer Stunde wird Triethylamin (3.12 mL, 23.5 mmol) hinzugefügt und auf Raumtemperatur erhöht. Destilliertes Wasser (9 mL) wird zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 4 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine Aufreinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie ist nicht notwendig. Aldehyd **51** (0.97 g, 4.23 mmol, 90%) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{23} = -26.5$  ( $c = 1.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  9.74 (d, H-4,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 4.48 (s, H-5, 2H), 3.84 (s, H-6, 3H), 3.67 (dd, H-1,  $^2J = 9.6$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 3.64 (dd, H-1',  $^2J = 9.5$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H), 2.67 (m, H-2, 1H), 1.15 (d, H-3,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  204.1 (C-4), 159.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 73.1 (C-5), 69.9 (C-1), 55.4 (C-6), 46.9 (C-2), 10.8 (C-3).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 208.1099, gefunden: 208.1097.

6.4.4 Ester **155**

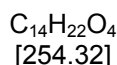
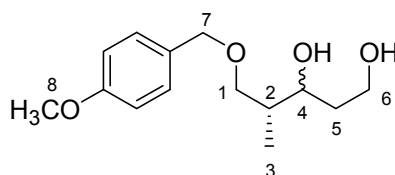
Zunächst wird Essigester **55** (0.9 mL, 1.05 mmol) in Tetrahydrofuran (2.5 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Lithiumhexamethyldisilylazid (1.0 mL einer 1 M Lösung in *n*-Hexan, 1.00 mmol) wird langsam hinzuge tropft. Nach 30 Minuten Rühren wird Aldehyd **51** (0.1 g, 0.53 mmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) hinzuge tropft. Nach 10 Minuten wird die Reaktion mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (1 mL) beendet und auf Raumtemperatur erhöht. Destilliertes Wasser (1.5 mL) wird hinzugefügt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigester (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/ Essigester 3:1). Ester **155** wird (0.12 g, 0.41 mmol, 77%, ds 1:1) in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.5$  ( $c = 0.98$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.26 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.89 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H); 4.46 (s, H-7, 2H), 4.18 (q, H-8,  $^3J = 7.1$  Hz,  $^2J = 14.2$  Hz, 2H), 4.00 (m, H-4, 1H), 3.82 (s, H-8, 3H), 3.52-3.47 (m, 2H), 2.57-2.41 (m, H-5, 2H), 1.92 (m, H-2, 1H), 1.29 (t, H-9,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 0.96 (d, H-3,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  172.9; 172.8 (C-6), 159.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 73.5, 73.3, 73.0, 71.8, 69.9, 60.6 (C-8), 55.3 (C-10), 39.6, 39.1, 38.3, 37.9, 14.2 (C-9), 13.7, 11.3 (C-3).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$   $[\text{M}]^+$ : 296.1624, gefunden: 296.1626.

6.4.5 Diol **156**

Zu einer Lösung von Ester **155** (0.093 g, 0.31 mmol) in Tetrahydrofuran (3 mL) wird bei -78 °C über 15 Minuten DiBAL-H (0.97 mL, 1 M Lösung in *n*-Hexan, 0.97 mmol) getropft und 15 Minuten gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und eineinhalb Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird mit *tert*-Butylmethylether (2.3 mL) verdünnt und dest. Wasser (0.1 mL) hinzugegeben (starke Gasentwicklung!). Die Lösung wird stark gerührt bis ein weißes Gel entsteht. Nacheinander werden Natriumhydroxid-Lösung (0.1 mL, 4 M) und dest. Wasser (0.2 mL) gegeben und solange gerührt bis sich ein weißer Feststoff bildet, welcher abfiltriert wird. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigester 3:1). Diol **156** (0.72 g, 0.28 mmol, 91%) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = -4.2$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

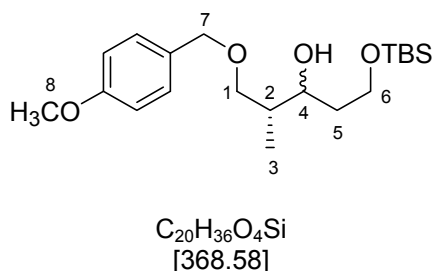
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.24 (dd,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (dd,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 4.40-4.47 (m, H-7, 2H), 3.98 (m, H-4, 0.5H), 3.85-3.81 (m, 2H), 3.81 (s, H-8, 3H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.74-3.80 (m, 0.5 H), 3.59 (dd, H-1,  $^2J = 9.0$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 0.5H), 3.50 (dd, H-1,  $^2J = 9.1$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 0.5H), 3.48 (dd, H-1',  $^2J = 9.1$  Hz,  $^3J = 6.5$ , 0.5H), 3.42 (dd, H-1',  $^2J = 9.1$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz, 0.5H), 3.23 (br s, OH, 1H), 1.84-1.94 (m, H-2, 1H), 1.48-1.80 (m, H-5, 2H) 0.91, 0.86 (d, H-3,  $^3J = 7.1$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  159.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.4, 130.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 74.4, 73.7 (C-4), 73.1 (C-1), 72.8 (tC-7), 62.6, 62.2 (C-6), 55.4

(ArOCH<sub>3</sub>), 39.1, 38.9 (C-2), 36.5, 36.3 (C-5), 26.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 18.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.9, 11.5 (C-3), -5.5 (SiCH<sub>3</sub>, 2C).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 254.1518, gefunden: 254.1518.

#### 6.4.6 TBS-Alkohol **157**



Das Diol **156** (0.27 g, 1.12 mmol) wird in Dichlormethan (7 mL) gelöst. Anschließend werden *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.18 g, 1.22 mmol) und Imidazol (0.12 g, 1.7 mmol) hinzugegeben, wobei sofort ein weißer Niederschlag ausfällt. Nach 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch die Zugabe von wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 2 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigester 5:1) gereinigt. TBS-Alkohol **157** wird in Form eines farblosen Öls (0.18 g, 1.03 mmol, 92%, ds = 1:1) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -1.3$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

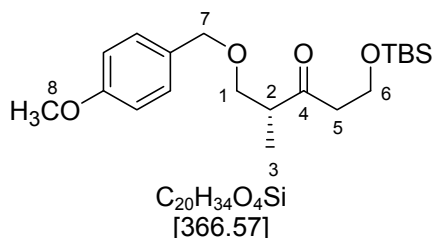
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  7.27 (d, H<sub>ar</sub>, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, H<sub>ar</sub>, <sup>3</sup>J = 8.6 Hz, 2H), 4.46 (s, H-7, 2H), 3.90-3.79 (m, H-6, 2H), 3.83 (s, H-8, 3H), 3.75-3.72 (m, H-4, 1H), 3.56-3.44 (m, H-1, 2H), 3.52 (dd, J = 5.5 Hz, J = 4.4 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 9.0 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 1.89 (m, H-2, 1H), 1.78-1.54 (m, H-5, 2H), 0.96, 0.95 (d, H-3, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (s, Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 9H), 0.09 (s, SiCH<sub>3</sub>, 6H).



**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ds 1:1):**  $\delta = \text{ppm}$  159.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 130.6, 130.3 129.4 (2C), 113.9 (2C), 74.4, 73.7 (C-7), 73.1 (C-1), 72.8 (C-4), 62.6, 62.3 (C-6), 55.4 (C-8), 39.1, 38.9 (C-2), 36.5, 36.3 (C-5), 26.1 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 18.4 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 13.9, 11.5 (C-3), -5.3 ( $\text{SiCH}_3$ , 2C).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}]^+$ : 368.2383, gefunden: 368.2355.

#### 6.4.7 Keton 49



Oxalylchlorid (0.06 mL, 0.73 mmol) wird in Dichlormethan (2 mL) vorgelegt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gesenkt. Danach wird Dimethylsulfoxid (0.07 mL, 0.97 mmol) zugetropft und 30 Minuten gerührt. Alkohol **157** (0.18 g, 0.48 mmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst und langsam zum Reaktionsansatz getropft. Nach einer Stunde wird das Reaktionsgemisch mit Triethylamin (0.34 mL, 2.43 mmol) versetzt und auf Raumtemperatur erhöht. Danach wird dest. Wasser (2 mL) hinzugegeben. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 1 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 4:1) wird Keton **49** (0.16 g, 0.43 mmol, 89%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.1$  ( $c = 1.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.22 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 4.42 (d, H-7,  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 4.39 (d, H-7',  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 3.88 (dd, H-6,  $^2J = 2.4$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H), 3.87 (dd, H-6',  $^2J = 2.2$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz,

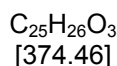
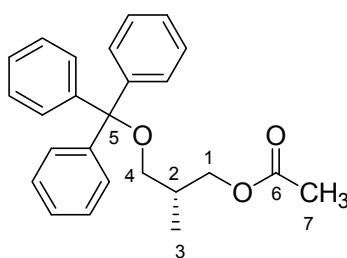
$^1\text{H}$ ), 3.79 (s, H-8, 3H), 3.61 (dd, H-1,  $^2J = 8.9$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 3.43 (dd, H-1',  $^2J = 9.2$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, 1H), 2.87 (m, H-2, 1H), 2.72 (dd, H-5,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz, 1H), 2.68 (dd, H-5',  $^3J = 6.1$  Hz,  $^2J = 3.8$  Hz, 1H), 1.07 (d, H-3,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 0.87 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 0.04 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 6H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = \text{ppm}$  211.9 (C-4), 159.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 73.1 (C-7), 71.9 (C-1), 58.7 (C-6), 55.4 (C-8), 47.2 (C-2), 45.0 (C-5), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 11.5 (C-3), -5.3 ( $\text{SiCH}_3$ , 2C).

HRMS (ESI): berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 389.2124, gefunden: 389.2132.

## 6.5 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.3.2

### 6.5.3 Acetat **158**



Alkohol **152** (4.00 g, 30.26 mmol) wird in Dichlormethan (60 mL) gelöst. Anschließend werden Tritylchlorid (10.12 g, 36.31 mmol) und Triethylamin (6.73 mL) hinzugegeben. Nach 16 Stunden wird wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (60 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des

Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigester 5:1). Das Produkt **158** (10.75 g, 28.74 mmol, 95%) wird als farbloses Öl erhalten.

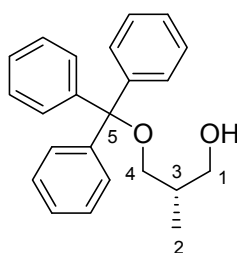
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +3.3$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.46 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.34 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.18 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 3H), 4.02 (dd, H-1,  $^2J = 10.6$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 2H), 3.04 (dd, H-4,  $^2J = 9.0$  Hz,  $^3J = 5.7$  Hz, 2H), 2.00-2.13 (m, H-2, 1H), 1.94 (s, H-7, 3H), 0.96 (d, H-3,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  171.2 (C-6), 144.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 3C), 127.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 6C), 127.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 6C), 127.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 3C), 86.4 (C-5), 66.7 (C-1), 64.8 (C-4), 34.2 (C-2), 20.9 (C-7), 14.4 (C-3).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$   $[\text{M}]^+$ : 374.1882, gefunden: 374.1884.

#### 6.5.4 Alkohol **159**



$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_2$   
[332.44]

Acetat **158** (3.35 g, 8.97 mmol) wird in Methanol (5 mL) gelöst. Eine Lösung von Kaliumhydroxid (1.00 g, 0.012 mmol.) in Methanol (2.5 mL) wird unter Rühren hinzuge tropft. Nach drei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe von wässriger, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (2.5 mL) gestoppt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Essigester (4 x 1.5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das

Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Essigester 2:1). Alkohol **159** (2.74 g, 8.25 mmol, 92%) wird als weißer Feststoff erhalten.

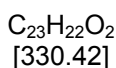
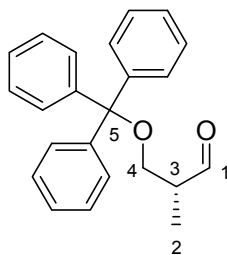
**Smp.:** 74.4 °C.

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$**  = -1.6 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = ppm 7.44 (m, H<sub>ar</sub>, 6H); 7.31-7.35 (m, H<sub>ar</sub>, 6H), 7.25-7.28 (m, H<sub>ar</sub>, 3H), 3.57-3.65 (m, H-1, 2H), 3.26 (dd, H-4, <sup>2</sup>*J* = 8.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.22 Hz, 1H), 3.05 (dd, H-4', <sup>2</sup>*J* = 8.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, 1H), 2.30 (br s, 1H, OH), 2.01-2.13 (m, H-3, 1H), 0.89 (d, H-2, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = ppm 143.9 (C<sub>ar</sub>, 3C); 128.6 (C<sub>ar</sub>, 6C), 127.9 (C<sub>ar</sub>, 3C), 127.1 (C<sub>ar</sub>, 6C), 86.9 (C-5), 67.8 (C-4), 67.5 (C-1), 36.0 (C-3), 13.7 (C-2).

**HRMS (EI):** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>NaN [M+Na+C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N]<sup>+</sup>: 396.1939, gefunden: 396.1937.

6.5.5 Aldehyd **54**

Oxalylchlorid (0.18 mL, 2.14 mmol) wird in Dichlormethan (6 mL) vorgelegt und anschließend die Temperatur auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Danach wird absolutes Dimethylsulfoxid (0.22 mL, 3.18 mmol) zugegeben und 30 Minuten gerührt. Alkohol **159** (0.35 g, 1.06 mmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und langsam zugetropft. Nach einer Stunde wird Triethylamin (1.03 mL, 7.42 mmol) hinzugefügt. Die Temperatur wird auf Raumtemperatur erhöht und dest. Wasser (6 mL) hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 2 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **54** (0.33 g, 1.01 mmol, 96%) wird als weißer Feststoff erhalten.

**Smp.:**  $76.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

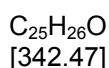
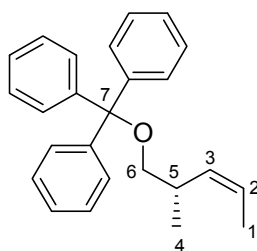
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.3$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  9.68 (d, H-1,  $^3J = 1.7\text{ Hz}$ , 1H), 7.40-7.42 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.27-7.32 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.22-7.26 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 3H), 3.42 (dd, H-4,  $^2J = 9.4\text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 3.35 (dd, H-4',  $^2J = 9.2\text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.6\text{ Hz}$ , 1H), 2.57-2.66 (m, H-3, 1H), 1.12 (d, H-2,  $J = 7.16\text{ Hz}$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  204.0 (C-1), 143.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 3C), 128.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 6C), 128.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 6C), 127.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 3C), 86.7 (C-5), 63.6 (C-4), 47.0 (C-3), 10.8 (C-2).

**HRMS (EI):** berechnet für  $C_{23}H_{22}O_2$   $[M]^+$ : 330.1620, gefunden: 330.1622.

### 6.5.6 Olefin **55**



Ethyltriphenylphosphoniumbromid (8.96 g, 24.16 mmol) wird in Tetrahydrofuran (30 mL) suspensiert und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. *n*-BuLi (9.04 mL einer 2.5 M Lösung in Hexan, 22.60 mmol) wird langsam hinzuge tropft. 15 Minuten wird auf Raumtemperatur erhöht, so dass sich das Ylid vollständig generieren kann. Die Temperatur wird wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und Aldehyd **54** (4.98 g, 15.10 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) schnell hinzugegeben. Die Reaktion wird 15 Minuten gerührt, anschließend wird bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Destilliertes Wasser (30 mL) wird zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigester (4 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Essigester 15:1). Olefin **55** (4.24 g, 12.38 mmol, 82%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -0.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

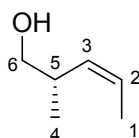
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.46-7.48 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.28-7.33 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.22-7.27 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 3H), 5.46 (dd, H-3,  $^3J = 10.7\text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.8\text{ Hz}$ , 1H), 5.23 (dq, H-2,  $^3J = 10.9\text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.3\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.7\text{ Hz}$ , 1H), 2.98 (dd, H-6,  $^2J = 8.5\text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.5\text{ Hz}$ ,

1H), 2.89 (dd, H-6',  $J = 6.8, 8.5$  Hz, 1H), 2.77-2.84 (m, H-5, 1H), 1.66 (dd, H-1,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 3H), 1.01 (d, H-4,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  144.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 3C), 133.9 (C-3), 128.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 6C), 127.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 6C), 126.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 3C), 123.9 (C-2), 86.2 (C-7), 68.1 (C-6), 32.4 (C-5), 17.9 (C-4), 13.1 (C-1).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}$   $[\text{M}]^+$  berechnet: 342.1984, gefunden: 342.1982.

### 6.5.7 Alkohol **160**



$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$   
[100.16]

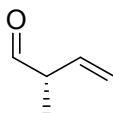
Olefin **55** (4.24 g, 12.38 mmol.) wird in Dichlormethan / Methanol (23 mL, 3:1) gelöst. Bei Raumtemperatur wird *para*-Toluolsulfonsäure (0.12 g, 0.63 mmol) hinzugefügt und vier Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von dest. Wasser (15 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Alkohol **160** wird aufgrund seiner Flüchtigkeit ohne weitere Reinigung direkt in die folgende Oxidation eingesetzt.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -26.6$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  5.61 (ddq, 1H, H-3,  $^3J = 11.0$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz), 5.17 (dq, 1H, H-2,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz), 3.50 (dd, 1H, H-6,  $^2J = 10.4$  Hz,  $^3J = 5.9$  Hz), 3.35 (dd, 1H, H-6',  $^2J = 10.4$  Hz,  $^3J = 8.1$  Hz), 2.72 (m, 1H, H-5), 1.67 (dd, 3H, H-1,  $^3J = 6.6$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz), 0.96 (d, 3H, H-4,  $^3J = 6.8$  Hz).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  133.0 (C-3), 126.1 (C-2), 67.6 (C-6), 34.3 (C-4), 16.7 (C-5), 13.1 (C-1).

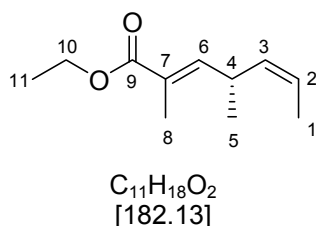
### 6.5.8 Aldehyd **161**



$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$   
[98.14]

Zu Alkohol **160** in Dichlormethan (24 mL) wird bei 0 °C Dess-Martin-Periodinan (5.50 g, 12.96 mmol) hinzugegeben. Es wird auf Raumtemperatur erhöht und vier Stunden gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird eine Lösung von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (13.5 g) zugegeben. Wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (135 mL) wird addiert und 15 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Trockenmittel abfiltriert. Die Lösung des Rohproduktes **161** in Dichlormethan wird aufgrund seiner Flüchtigkeit direkt in der folgenden Wittig-Reaktion eingesetzt.



**6.5.9 ungesättigter Ester 162**

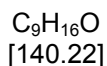
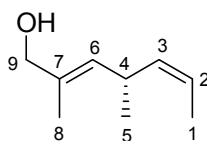
Zu einer Lösung von Aldehyd **161** in Dichlormethan (20 mL) erfolgt die Zugabe von Wittig Ylid **133** (5.87 g, 16.20 mmol). Im Anschluss wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Essigester (5 x 5 mL) gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Essigester 25:1). Der ungesättigte Ester **162** (1.50 g, 3.40 mmol, 37% über 3 Stufen) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +135.8$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  6.62 (dd, H-6,  $^3J = 9.6$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H), 5.45 (ddq, H-3,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 0.8$  Hz, 1H), 5.27 (dq, H-2,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz 1H), 4.21 (q, H-10,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H), 3.53 (m, H-4, 1H), 1.88 (d, H-8,  $^4J = 1.25$  Hz, 3H), 1.65 (dd, H-1,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 3H), 1.31 (t, H-11,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 1.08 (d, H-5,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  168.4 (C-9), 145.6 (C-6), 133.2 (C-3), 125.8 (C-2), 123.5 (C-7), 60.4 (C-10), 31.5 (C-4), 20.5 (C-5), 14.2 (C-11), 13.0 (C-1), 12.4 (C-8).

**HRMS (EI):** berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 182.1307, gefunden: 182.0746.

**6.5.10 Allylalkohol 163**

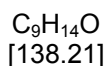
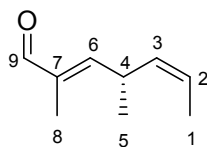
Ester **162** (1.5 g, 8.23 mmol) wird in Tetrahydrofuran (50 mL) gelöst. Bei -78 °C wird DiBAL-H (17.00 mL einer 1.5 M Lösung in Toluol, 25.51 mmol) zugegeben. Nach 10 Minuten wird auf Raumtemperatur erhöht und eineinhalb Stunden gerührt. tert-Butylmethylether (58 mL) wird zur Verdünnung hinzugegeben. Die Reaktion wird mit dest. Wasser (3.9 mL) (Vorsicht, starke Gasentwicklung!) gestoppt und die Lösung bis zur Entstehung eines weißen Gels stark gerührt. Wässrige Natriumhydroxid-Lösung (3.9 mL, 4 M) und dest. Wasser (7.8 mL) werden zugegeben. Die Suspension wird solange gerührt bis sich ein weißer Feststoff bildet. Die organische Phase wird abdekantiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Säulenchromatographie (*n*-Pentan/Diethylether 9:1). Allylalkohol **163** (0.92 g, 6.60 mmol, 80%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +74.0$  ( $c = 1.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  5.25-5.50 (m, H-2/3/6, 3H), 3.98 (s, H-9, 2H), 3.41 (m, H-4, 1H), 1.71 (d, H-8,  $^4J = 1.0$  Hz, 3H), 1.65 (dd, H-1,  $^3J = 6.8$  Hz  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.60 (s, br, OH, 1H), 1.01 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = \text{ppm}$  135.1 (C-3); 132.9 (C-7), 130.8 (C-6), 121.9 (C-2), 68.8 (C-9), 30.4 (C-4), 21.4 (C-5), 13.7 (C-8), 12.9 (C1).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  berechnet: 141.1281, gefunden: 141.2073.

6.5.11 Aldehyd **50**

Oxalylchlorid (0.27 mL, 3.21 mmol) wird in Dichlormethan (9 mL) vorgelegt, anschließend wird die Temperatur auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dimethylsulfoxid wird (0.33 mL, 4.77 mmol) zugegeben und 30 Minuten gerührt. Allylalkohol **163** (0.22 g, 1.59 mmol) wird in Dichlormethan (3 mL) gelöst und langsam zugetropft. Nach einer Stunde wird Triethylamin (1.45 mL, 11.13 mmol) hinzugefügt und auf Raumtemperatur erhöht. Anschließend erfolgt die Zugabe von dest. Wasser (9 mL). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 3 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Aldehyd **50** (0.33 g, 1.01 mmol, 96%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

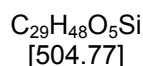
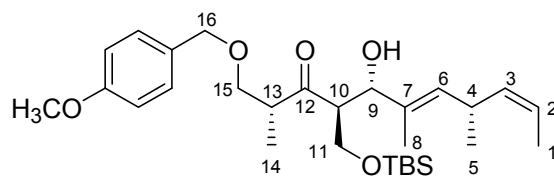
$[\alpha]_D^{25} = +119.6$  ( $c = 0.97$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  9.36 (s, H-9, 1H), 6.31 (d, H-6,  $^3J = 9.5\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.1\text{ Hz}$ , 1H), 5.49 (ddq, H-3,  $^3J = 10.7\text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.7\text{ Hz}$ , 1H), 5.31 (dq, H-2,  $^3J = 10.5\text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.0\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.6\text{ Hz}$ , 1H), 3.61–3.72 (m, H-4, 1H), 1.79 (d, H-8,  $^4J = 1.1\text{ Hz}$ , 3H), 1.65 (dd, H-1,  $^3J = 6.8\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.7\text{ Hz}$ , 3H), 1.14 (d, H-5,  $^3J = 6.6\text{ Hz}$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  195.6 (C-9), 157.9 (C-6), 137.2 (C-7), 132.4 (C-3), 124.7 (C-2), 31.9 (C-4), 20.5 (C-5), 13.2 (C-1), 9.3 (C8).

**HRMS (EI):**  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}$   $[\text{M-H}]^+$ , berechnet 137.0966, gefunden. 137.0960.

## 6.6 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.3.3

6.6.1 Aldol **56**

Dicyclohexylborchlorid (7.5 mL, 1 M Lösung in *n*-Hexan) wird in Diethylether (15 mL) vorgelegt und auf -78 °C abgekühlt. Über einen Zeitraum von 15 Minuten wird tropfenweise Triethylamin (1.13 mL, 8.5 mmol) hinzugegeben und 20 Minuten. Keton **49** (1.84 g, 5.0 mmol) wird in Diethylether (7.5 mL) gelöst und über 15 Minuten zur Reaktionslösung gegeben. Im Anschluss wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, dann wird die Reaktionsmischung für 16 Stunden im Kühlschrank gelagert. Nach dieser Zeit wird wieder auf -78 °C abgekühlt. Aldehyd **50** (0.5 g, 4.0 mmol) wird in Diethylether (2.6 mL) gelöst und über 15 Minuten zugetropft. Nach 30 Minuten wird mit Methanol (4 mL) und Wasser (4 mL) gestoppt. Nachdem sich die Temperatur langsam auf Raumtemperatur erhöht hat, werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit tert-Butylmethylether (4 x 3 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung des Rohproduktes (Petrolether/Essigester 4:1, sehr lange Säule: 91 cm) wird Aldol-Produkt **56** (2.1 g, 4.2 mmol, 84%, ds 2:1) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

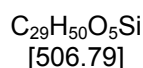
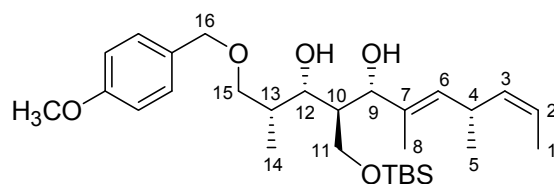
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.22 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H). 6.86 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 6.6$  Hz, 2H), 5.32 (dq, H-2,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 0.6$  Hz, 1H), 5.24 (d, H-6,  $^3J = 9.0$  Hz, 1H), 5.19 (ddq, H-1,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H), 4.47 (d, H-16,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H), 4.42 (d, H-16',  $^2J = 11.7$  Hz, 1H), 4.20 (d, H-9,  $^3J = 11.8$  Hz, 1H), 3.80 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.72 (dd, H-15,  $^2J = 9.0$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 3.70 (dd, H-11,  $^2J = 10.2$  Hz,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H), 3.52 (dd, H-11',  $^2J = 10.1$  Hz,

$^3J = 5.1$  Hz, 1H), 3.35 (dd, H-15',  $^2J = 9.0$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H), 3.11 (dd, H-10,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H) 3.07-2.98 (m, H-13, OH, 2H), 1.66 (d, H-8,  $^4J = 1.3$  Hz, 3H), 1.63 (dd, H-1,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.08 (d, H-14,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 1.00 (d, H-5,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 0.84 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), -0.02 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), -0.03 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  215.7 (C-12), 159.2 (C<sub>ar</sub>), 134.8 (C-3), 132.8 (C-6), 132.7 (C-7), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 129.3 (C<sub>ar</sub>, 2C), 121.8 (C-2), 113.7 (C<sub>ar</sub>, 2C), 75.8 (C-9), 72.8 (C-16), 71.4 (C-15), 62.4 (C-11), 57.2 (C-10), 55.2 (ArOCH<sub>3</sub>) 46.5 (C-13), 30.3 (C-4), 25.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 2C), 21.2 (C-5), 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.4 (C-14), 12.9 (C-1), 11.5 (C-8), -5.7 (SiCH<sub>3</sub>), -5.7 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 527.3169, gefunden: 527.3159

### 6.6.2 Diol 171



Hydroxyketon **56** (0.16 g, 0.31 mmol) wird in Tetrahydrofuran (7.5 mL) gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Di-*iso*-Butylaluminiumhydrid (0.96 mL, 1.5 M Lösung in Toluol) wird zugetropft. Nach 75 Minuten wird die Reaktion mit wässriger, gesättigter Natriumtartrat-Lösung (3 mL) beendet und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 x 3 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung des Rohproduktes (Petrolether/Essigester 5:1) wird Diol **171** (0.13 g, 0.25 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

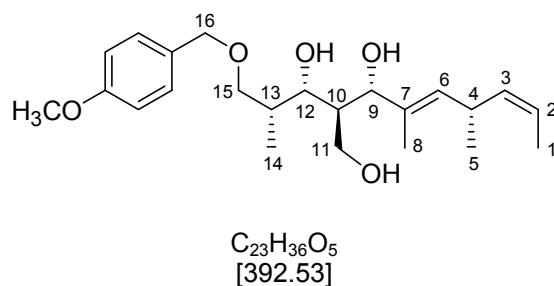
$[\alpha]_D^{25} = +25.0$  ( $c = 1.16$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta = \text{ppm}$  7.26 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 5.35-5.26 (m, H-3/6, 2H), 5.22 (ddq, H-2,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 4.49 (d, H-16,  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 4.44 (d, H-16',  $^2J = 11.5$  Hz, 1H), 4.31 (d, H-9,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H), 4.25 (d, H-12,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 3.80 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.60 (dd, H-11,  $^2J = 8.9$  Hz,  $^3J = 4.2$  Hz, 1H), 3.54 (dd, H-11',  $^2J = 8.9$  Hz,  $^3J = 4.6$ , 1H), 3.50 (dd, H-15,  $^2J = 10.4$  Hz  $^3J = 2.8$ , Hz, 1H), 3.42 (m, H-4, 1H), 3.39 (dd, H-15',  $^2J = 10.4$  Hz,  $^3J = 3.3$  Hz, 1H), 2.07 (m, H-13, 1H), 1.75 (m, H-10, 1H), 1.65-1.61 (m, H-1/8, 6H), 1.04 (d, H5/14,  $^3J = 6.5$  Hz, 6H), 0.85 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), -0.04 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), -0.05 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  159.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.5 (C-3), 134.2 (C-7), 133.4 (C-6), 130.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 121.6 (C-2), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 80.0 (C-9), 76.5 (C-12), 75.7 (C-15), 73.2 (C-16), 61.9 (C-11),, 55.3 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 44.6 (C-10), 35.5 (C-13), 30.5 (C-4, 2C), 25.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 21.5 (C-5/14, 2C), 18.1 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 13.1 (C-1/8, 2C), 11.3 (C-8/1. 2C), 10.7 (C-5/14, 2C), -5.5 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.7 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 529.3325, gefunden: 529.3324

### 6.6.3 Triol **172**



Diol **171** (0.13 g, 0.25 mmol) wird in Tetrahydrofuran (4 mL) gelöst. Anschließend wird Tetrabutylammoniumfluorid (0.28 mL, 1M Lösung in Tetrahydrofuran) hinzugegeben. Nach 20 Minuten wird die Reaktion mit Wasser beendet. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (4 x 1 mL)

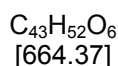
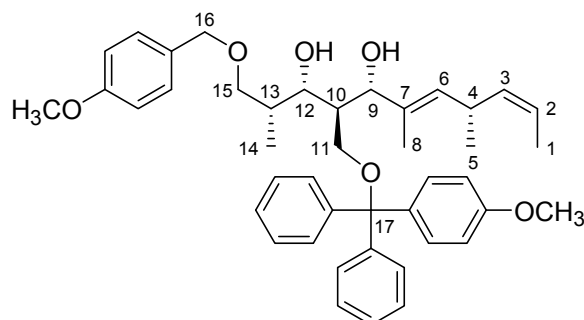
extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatischer Reinigung des Rohproduktes (Petrolether/Essigester 3:1) wird Triol **172** (0.08 g, 0.22 mmol, 89%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +39.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.30 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.6$  Hz, 2H), 5.39-5.28 (m, H-3/6, 2H), 5.20 (ddq, H-2,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 9.21$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H), 4.44 (d, H-16,  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 4.42 (d, H-16',  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 4.27 (d, H-9,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H), 4.16 (dd, H-12,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^3J = 2.2$  Hz, 1H), 3.79 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.59 (dd, H-11,  $^2J = 9.1$  Hz,  $^3J = 4.0$ , 1H), 3.51 (dd, H-11',  $^2J = 9.0$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 3.46 (dd, H-15,  $^2J = 11.8$  Hz,  $^3J = 3.7$ , 1H), 3.42 (dd, H-15',  $^2J = 11.5$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz, 1H), 3.43-3.38 (m, H-4, 1H), 2.10-2.00 (m, H-13, 1H), 1.80-1.74 (m, H-10, 1H), 1.67 (d, H-8,  $^4J = 1.3$  Hz, 3H), 1.65 (dd, H-1,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 3H), 1.03 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.00 (d, H-14,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  159.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.7 (C-7), 134.7 (C-3), 132.9 (C-6), 129.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 122.1 (C-2), 113.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 80.1 (C-9), 75.7 (C-12), 75.2 (C-15), 73.1 (C-16), 61.6 (C-11), 55.2 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 45.3 (C-10), 35.4 (C-13), 30.3 (C-4), 21.1 (C-5), 12.9 (C-1), 11.4 (C-8), 10.4 (C-14).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 415.2460, gefunden: 415.2472.

6.6.4 Monomethoxytrityl-Ether **173**

Diol **172** (0.07 g, 0.17 mmol) wird in Dichlormethan (2.5 mL) gelöst. Anschließend werden Monomethoxytritylchlorid (0.059 g, 0.2 mmol) und Triethylamin (0.05 mL, 0.35 mmol) hinzugegeben, woraufhin sich die Lösung orange färbt. Nach 10 Minuten wird die Lösung dunkler bis sie einen grünen Ton annimmt. Nach 20 Minuten Rühren wird die Reaktion durch die Zugabe von wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (4 x 1.5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 3:1+1% Triethylamin) gereinigt. Monomethoxytrityl-Ether **173** (0.11 g, 0.16 mmol, 95%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +37.0$  ( $c = 1.28$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.55 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.5$  Hz, 4H), 7.93 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.15-7.12 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.03 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H), 6.77 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 5.35 (d, H-6,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H), 5.26 (dd, H-3,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 6.4$  Hz, 1H), 5.19 (dq, H-2,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^4J = 1.0$  Hz, 1H), 4.49 (d, H-9,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H), 4.43 (dd, H-12,  $^3J = 7.8$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 3.38 (dd, H-15,  $^2J = 8.9$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 2H), 3.30 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 6H), 3.24 (dd, H-11,  $^2J = 9.6$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 1H), 3.13 (dd, H-11',  $^2J = 9.7$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 2.24 (m, H-13, 1H), 1.92 (m, H-10, 1H), 1.73 (s, H-1, 3H), 1.47 (dd,

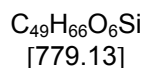
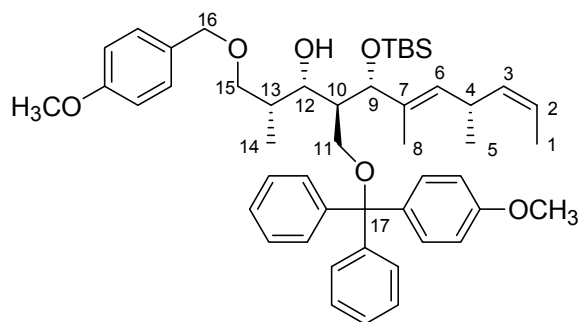


H-8,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 3H), 1.07 (d, H-5,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H), 1.02 (d, H-14,  $^3J = 6.6$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  159.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 159.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 132.6 (C-6), 131.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 130.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 128.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 127.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.6 (C-2), 114.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 87.3 (C-17), 79.5 (C-9), 75.6 (C-12), 75.4 (C-15), 73.2 (C-16), 63.5 (C-11), 54.8 ( $\text{ArOCH}_3$ , 2C), 44.7 (C-10), 36.3 (C-13), 30.8 (C-4), 21.7 (C-5), 12.9 (C-1), 12.1 (C-8), 11.1 (C-14).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 687.3662, gefunden: 687.3663.

#### 6.6.5 *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether **174**



Diol **173** (0.90 g, 1.34 mmol) wird bei Raumtemperatur in Dichlormethan (9 mL) gelöst. Nacheinander werden Imidazol (0.36 g, 5.37 mmol) und dann *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.50 g, 3.36 mmol) zugegeben, wobei ein feiner, weißer Niederschlag ausfällt. Nach 16 Stunden wird die Reaktion durch Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Hexan/Essigester 4:1). *Tert*-Butyldimethylsilyl-Ether **174**

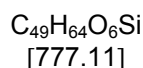
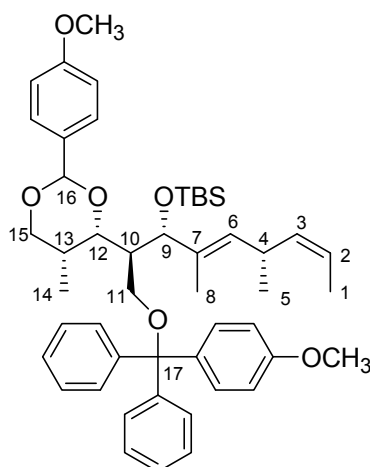
(0.97 g, 1.24 mmol, 92%) wird in Form eines schaumartig erstarrenden Feststoffes erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +12.8$  ( $c = 1.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.62 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.3$  Hz, 4H), 7.44 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 7.19-7.14 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 4H), 7.04 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H), 6.82 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.9$  Hz, 2H), 5.30 (dq, H-2,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H), 5.18 (dd, 1H,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, H-3), 5.04 (d, H-6,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H), 4.59 (d, H-9,  $^3J = 7.4$  Hz, 1H), 4.54 (ddd, H-12,  $^3J = 8.0$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, OH-Koppl. sichtbar, 1H), 4.56 (d, H-16,  $^2J = 11.7$  Hz, 1H), 4.52 (d, H-16',  $^2J = 11.7$  Hz, 1H), 3.88 (d, OH,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 3.81 (dd, H-15,  $^2J = 8.5$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 3.51 (dd, H-15',  $^2J = 8.6$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H), 3.37 (dd, H-11,  $^2J = 9.5$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.31 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 3.15 (dd, H-11',  $^2J = 9.6$  Hz,  $^3J = 4.5$  Hz, 1H), 2.38 ( $\text{m}_\text{c}$ , H-13, 1H), 2.32 ( $\text{m}_\text{c}$ , H-10, 1H), 1.65 (s, H-8,  $^4J = 0.8$  Hz, 3H), 1.46 (dd, H-1,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 3H), 1.11 (d, H-5,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H), 1.02 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 1.01 (d, H-14, 3H), 0.20 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.09 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  159.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 159.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.3 (C-3), 135.1 (C-7), 132.5 (C-6), 131.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 128.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 128.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 128.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 127.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 122.0 (C-2), 114.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 87.2 (C-17), 80.2 (C-9), 74.5 (C-15), 73.1 (C-16), 71.2 (C-12), 62.3 (C-11), 54.8 ( $\text{ArOCH}_3$ , 2C), 46.3 (C-10), 36.1 (C-13), 30.7 (C-4), 26.2 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 21.2 (C-5), 18.5 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 13.0 (C-1), 11.9 (C-8), 11.1 (C-14), -3.9 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.7 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{49}\text{H}_{66}\text{O}_6\text{NaSi}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 801.4526, gefunden: 801.4554.

6.6.6 Acetal **175**

*Para*-Methoxybenzyl-Ether **174** (0.97 g, 1.24 mmol) wird in einem Kolben mit pulverisiertem Molsieb 4Å (0.12 g) in Dichlormethan (8 mL) gelöst. Nach 30 Minuten wird auf 0 °C abgekühlt und sukzessiv 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) (0.34 g, 1.48 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung färbt sich bräunlich. Nach zwei Stunden wird die Reaktion durch Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) beendet. Anschließend wird Natriumdisulfit (0.058 g) zur Reduktion überschüssigen DDQs zugegeben. Nach fünf Minuten werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 6:1 + 1% Triethylamin). Acetal **175** (0.82 g, 1.05 mmol, 85%) wird als schaumartig erstarrender Feststoff erhalten.

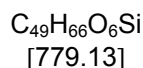
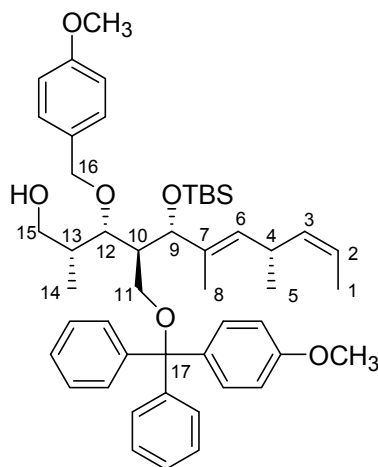
$[\alpha]_D^{25} = +28.0$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.67 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.9$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.7$  Hz, 4H), 7.48 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.9$  Hz, 2H), 7.22-7.15 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.06 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.9$  Hz, 2H), 5.50 (s, H-16, 1H), 5.38 (d, H-3,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 5.35-5.28 (m, H-6, H-3, 2H), 4.89 (d, H-12,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, H-11, H-15, 2H),

3.77-3.71 (m, H-9, H-15', 2H), 3.32 (m<sub>c</sub>, H-4, 1H), 3.31 (s, ArOCH<sub>3</sub>, 3H), 3.25 (s, 3H ArOCH<sub>3</sub>), 3.00 (dd, H-11', <sup>2</sup>J = 9.1 Hz, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, 1H), 2.81 (m<sub>c</sub>, H-10, 1H), 1.72 (m<sub>c</sub>, H13, 1H), 1.59-1.55 (m, H-1, H-8, 6H), 1.47 (d, H-14, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 3H), 1.01 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.95 (d, H-5, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 3H), 0.11 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.10 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):** δ = ppm 160.4 (C<sub>ar</sub>), 159.2 (C<sub>ar</sub>), 145.6 (C<sub>ar</sub>), 145.3 (C<sub>ar</sub>), 136.5 (C<sub>ar</sub>), 135.9 (C-3), 133.2 (C-7), 132.6 (C<sub>ar</sub>), 132.2 (C-6), 130.9 (C<sub>ar</sub>, 2C), 129.2 (C<sub>ar</sub>, 2C), 129.1 (C<sub>ar</sub>, 2C), 128.6 (C<sub>ar</sub>, 2C), 128.1 (C<sub>ar</sub>, 2C), 127.9 (C<sub>ar</sub>, 2C), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 127.1 (C<sub>ar</sub>), 122.4 (C-2), 113.9 (C<sub>ar</sub>, 2C), 113.5 (C<sub>ar</sub>, 2C), 102.3 (C-16), 87.8 (C-17), 81.2 (C-9), 75.1 (C-12), 74.2 (C-15), 62.6 (C-11), 54.8 (ArOCH<sub>3</sub>), 54.7 (ArOCH<sub>3</sub>), 48.4 (C-10), 31.8 (C-13), 30.7 (C-4), 26.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 21.3 (C-5), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.4 (C-1), 13.3 (C-14), 12.9 (C-8), -4.4 (SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>49</sub>H<sub>64</sub>O<sub>6</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 799.4370, gefunden: 799.4391.

6.6.7 Alkohol **176**

Acetal **175** (0.82 g, 1.05 mmol) wird in Toluol (10 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Di-*iso*-butylaluminiumhydrid-Lösung (1.75 mL, 2.63 mmol, 1.5 M in Toluol) wird langsam dazugetropft. Nach zwei Stunden wird wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) zugegeben und auf Raumtemperatur erhöht. Dann wird wässrige, gesättigte Natriumtartrat-Lösung zugegeben und intensiv gerührt. Nach Auflösen des Niederschlags werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (2 x 7 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Hexan/Essigester 5:1). Alkohol **176** (0.68 g, 0.87 mmol, 83%) wird in Form eines farblosen, erstarrenden Feststoffes erhalten.

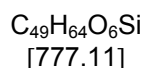
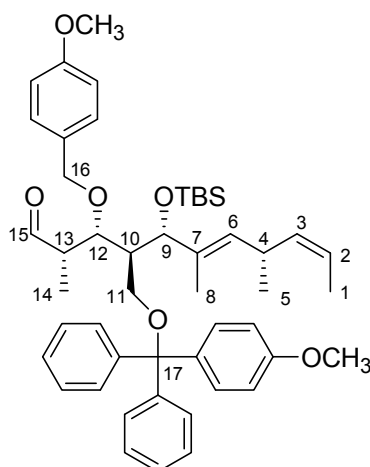
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.1$  (c = 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.66 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.4$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.21-7.14 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.05 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 5.26 (ddq, H-3,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H), 5.15 (dq, H-2,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 4.98 (d, H-6,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 4.51 (d, H-16,  $^2J = 11.0$  Hz, 1H), 4.44 (d, H-16',  $^2J = 11.0$  Hz, 1H), 4.36 (d, H-9,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H),

4.18 (dd, H-12,  $^3J = 7.3$  Hz,  $^3J = 1.2$  Hz, 1H), 3.76 (dd, H-15,  $^2J = 10.6$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 3.69 (dd, H-15',  $^2J = 10.4$  Hz,  $^3J = 6.3$  Hz, 1H), 3.32-3.24 (m, H-4, H-11, 2H), 3.30 (s, ArOCH<sub>3</sub>, 6H), 3.13 (t, H-11',  $^2J = 9.2$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 2.86 (m<sub>c</sub>, H-10, 1H), 2.52 (m<sub>c</sub>, H-13, 1H), 2.04-1.95 (s, br, OH, 1H), 1.71 (d, H-8,  $^4J = 0.5$  Hz, 3H), 1.36 (dd, H-1,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 3H), 1.17 (d, H-14,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H), 0.99 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.94 (d, H-5,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 0.13 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.05 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = ppm$  159.6 (C<sub>ar</sub>), 159.3 (C<sub>ar</sub>), 145.3 (C<sub>ar</sub>), 145.3 (C<sub>ar</sub>), 136.4 (C<sub>ar</sub>), 135.2 (C-3), 134.5 (C-7), 132.1 (C-6), 132.0 (C<sub>ar</sub>), 131.0 (C<sub>ar</sub>, 2C), 129.5 (C<sub>ar</sub>, 2C), 129.2 (C<sub>ar</sub>, 2C), 129.0 (C<sub>ar</sub>, 2C), 128.2 (C<sub>ar</sub>), 127.9 (C<sub>ar</sub>, 2C), 127.2 (C<sub>ar</sub>, 2C), 127.1 (C<sub>ar</sub>, 2C), 121.8 (C-2), 114.0 (C<sub>ar</sub>, 2C), 113.5 (C<sub>ar</sub>, 2C), 87.2 (C-17), 80.4 (C-12), 78.1 (C-9), 74.5 (C-16), 66.9 (C-15), 63.0 (C-11), 54.7 (ArOCH<sub>3</sub>, 2C), 44.7 (C-10), 39.8 (C-13), 30.6 (C-4), 26.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 21.0 (C-5), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.0 (C-14), 12.9 (C-1), 12.0 (C-8), -3.8 (SiCH<sub>3</sub>), -4.3 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>49</sub>H<sub>66</sub>O<sub>6</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 801.4526, gefunden: 801.4552.

6.6.8 Aldehyd (C13-C23 Fragment) **43**

Alkohol **176** (0.68 g, 0.87 mmol) wird in einem Kolben mit pulverisiertem Molsieb 4Å (0.78 g) in Dichlormethan (16 mL) gelöst. *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (0.32 g, 2.5 mmol) wird hinzugegeben und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Tetrapropylammoniumperruthenat (10 mg) wird zugegeben, woraufhin die Suspension eine grüne Färbung annimmt. Nach 30 Minuten wird die Reaktion beendet, indem das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt wird. Dann wird der Rückstand in Essigester aufgenommen und über Celite® abfiltriert. Das Rohprodukt ist spektroskopisch rein und kann direkt weiter verwendet werden. **43** kann auch säulenchromatographisch aufgereinigt werden (*n*-Hexan/Essigester 8:1). Aldehyd **43** (0.66 g, 0.85 mmol, 98%) wird als farbloser, erstarrender Feststoff erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.9$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  9.72 (d, H-15,  $^3J = 0.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.20-7.14 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.04 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 6.75 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.9$  Hz, 2H), 5.29 (ddq, H-3,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 9.3$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H), 5.51 (dq, H-2,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H), 5.09 (d, H-6,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 4.49 (dd, H-12,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz, 1H), 4.41-4.36 (m, H-16, H-16', H-9, 3H), 3.37 (dd, H-11,  $^2J = 9.3$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, H-4, 1H), 3.30 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 6H), 3.24-3.17

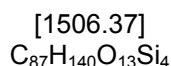
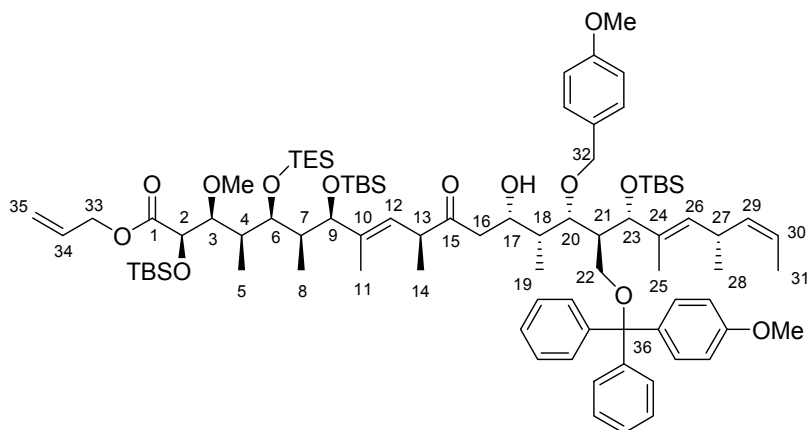
(m, H-13, H-11', 2H), 2.70 (m<sub>c</sub>, H-10, 1H), 1.64 (d, H-8,  $^4J = 0.6$  Hz, 3H), 1.40 (dd, H-1,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 3H), 1.20 (d, H-14,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 0.97-0.93 (m, H-5, 3H), 0.95 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.05 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.03 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = ppm$  202.4 (C-15), 158.7 (C<sub>ar</sub>), 158.3 (C<sub>ar</sub>), 144.6 (C<sub>ar</sub>), 144.2 (C<sub>ar</sub>), 135.4 (C<sub>ar</sub>), 134.2 (C-3), 132.9 (C-7), 131.1 (C-6), 131.3 (C<sub>ar</sub>), 129.9 (C<sub>ar</sub>, 2C), 128.6 (C<sub>ar</sub>, 2C), 128.2 (C<sub>ar</sub>, 2C), 128.0 (C<sub>ar</sub>, 2C), 127.6 (C<sub>ar</sub>, 2C), 127.2 (C<sub>ar</sub>), 126.2 (C<sub>ar</sub>), 121.1 (C-2), 113.1 (C<sub>ar</sub>, 2C), 112.6 (C<sub>ar</sub>, 2C), 86.4 (C-17), 76.2 (C-9), 75.2 (C-12), 72.3 (C-16), 61.5 (C-11), 53.8 (ArOCH<sub>3</sub>, 2C), 49.3 (C-13), 45.1 (C-10), 29.7 (C-4), 25.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 20.2 (C-5), 17.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 12.0 (C-1), 11.6 (C-8), 19.4 (C-14), -4.9 (SiCH<sub>3</sub>), -5.6 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>49</sub>H<sub>64</sub>O<sub>6</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 799.4370, gefunden: 799.4381.



## 6.7 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.4

6.7.1 Aldolprodukt **57**

Methylketon **42** (42 mg, 0.057 mmol) wird in Tetrahydrofuran (1.5 mL) gelöst und die Temperatur auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Im Anschluss wird sehr langsam Kaliumhexamethyldisilylazid (0.15 mL, 0.075 mmol, 0.5 M in Toluol) hinzuge tropft. Nach einer Stunde wird Aldehyd **43** (36 mg, 0.046 mmol) in Tetrahydrofuran (0.5 mL) gelöst und langsam an der Wandung des Kolbens zugetropft. Nach 30 Minuten wird durch die Zugabe gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet und auf Raumtemperatur erwärmt. Zum Lösen ausgefallenen Ammoniumchlorids wird Wasser hinzugefügt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Essigester (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes **57** erfolgt säulenchromatographisch. Durch eine erste Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 20:1+1% Triethylamin) kann Methylketon **42** reisoliert werden. Eine erneute Chromatographie (Petrolether/ Essigester 8:1 + 1% Triethylamin) ergibt Aldolprodukt **57** (31 mg, 0.021 mmol, 40%) als Diastereomerengemisch. Eine Trennung dieser Diastereomere **57** ist durch

Anwendung semipräparativer HPLC (Icospher® 100 RP-18 Säule, Eluent: Methanol 100%) möglich.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22.0$  ( $c = 1.09$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

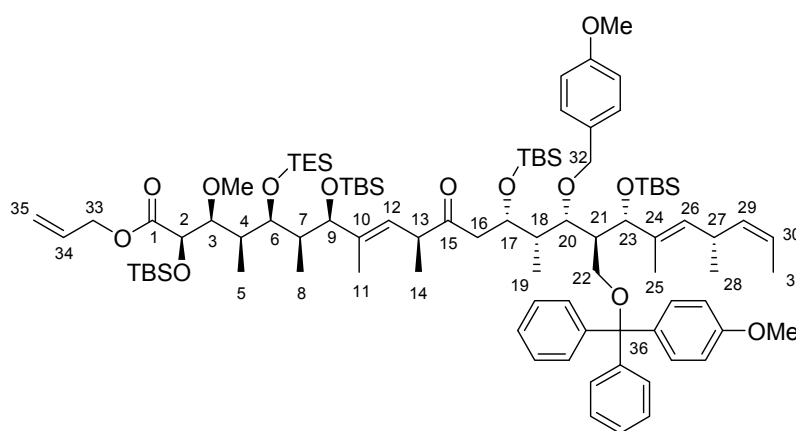
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.72 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.4$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 7.25-7.19 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.07 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 5.78 (ddt, H-34,  $^3J = 16.9$  Hz,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 5.70 (d, H-12,  $^3J = 9.0$  Hz, 1H), 5.27 (dq, H-30,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 6.6$  Hz, 1H), 5.20-5.11 (m, H-29, 1H), 5.14 (dd, H-35,  $^2J = 1.4$  Hz,  $^3J = 17.1$  Hz, 1H), 5.06-4.99 (m, H-26, 1H), 5.01 (dd, H-35,  $^2J = 1.3$  Hz,  $^3J = 10.4$  Hz, 1H), 4.71 (d, H-17,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H), 4.57 (d, H-32,  $^2J = 10.5$  Hz, 1H), 4.55 (d, H-2,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 4.49-4.39 (m, H-20, 5H), 4.12 (d, H-9,  $^3J = 10.0$  Hz, 1H), 3.79 (d, H-6,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H), 3.66 (dd, H-3,  $^3J = 7.0$  Hz,  $^3J = 0.9$  Hz, 1H), 3.63 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.51-3.48 (s, OH, 1H), 3.38 (dd, H-13,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 3.35-3.26 (m, H-22/27, 2H), 3.33 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.32 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.13 (t, H-22',  $^2J = 9.2$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 2.93-2.84 (m, H-16/24, 2H), 2.61 (dd, H-16',  $^2J = 16.9$  Hz,  $^3J = 2.9$  Hz, 1H), 2.53 (m, H-18, 1H), 2.11 (m, H-7, 1H), 2.00 (m, H-4, 1H), 1.75 (d, H-11,  $^4J = 0.2$  Hz, 3H), 1.71 (d, H-25,  $^4J = 0.2$  Hz, 3H), 1.38 (dd, H-31,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 3H), 1.29 (d, H-19,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 1.26 (d, H-5/8,  $^3J = 6.9$  Hz, 6H), 1.15 (t,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $^3J = 7.9$  Hz, 9H), 1.15 (d, H-14,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H), 1.03 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 18H), 1.02 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 0.97 (d, H-28,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 0.87-0.79 (m,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 6H), 0.21 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.18 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.16 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 6H), 0.11 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.07 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  211.6 (C-15), 171.6 (C-1), 159.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 159.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.3 (C-10), 136.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.2 (C-29), 134.6 (C-24), 132.3 (C-26), 132.2 (C-34), 131.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 131.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 128.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 128.3 (C-12), 128.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 127.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 121.8 (C-30), 119.0 (C-35), 114.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 87.2 (C-36), 83.1 (C-3), 81.4 (C-9), 80.5 (C-20), 78.2 (C-23), 76.6 (C-2), 74.6 (C-32), 74.4 (C-6), 69.7 (C-17), 65.6 (C-33), 63.0 (C-22), 61.1 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 54.8 ( $\text{ArOCH}_3$ , 2C), 46.8 (C-16), 46.5 (C-13), 44.5 (C-24), 41.8 (C-18), 40.3 (C-4/7, 2C), 30.7 (C-27), 26.5 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.2 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.1 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.0 (C-28), 18.6 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 17.0 (C-14),

12.9 (C-31), 12.1 (C-11), 12.0 (C-25), 11.7 (C-5), 10.7 (C-19), 10.6 (C-8), 7.7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -3.8 (SiCH<sub>3</sub>), -3.9 (SiCH<sub>3</sub>), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** C<sub>87</sub>H<sub>140</sub>O<sub>13</sub>NaSi<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>, berechnet 1527.9269, gefunden 1527.9271.

### 6.7.2 *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether **177**



[1620.64]  
C<sub>93</sub>H<sub>154</sub>O<sub>13</sub>Si<sub>5</sub>

Zu einer Lösung von Aldolprodukt **57** (0.015 mg, 9.9  $\mu$ mol) in Dichlormethan (1.2 mL) wird bei 0 °C 2,6-Lutidin (11.6  $\mu$ L, 0.09 mmol, 10 eq.) und *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat (11.3  $\mu$ L, 0.05 mmol) hinzugegeben, woraufhin sich die Lösung orange färbt. Nach vier Stunden Rühren bei 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter, wässriger Natriumhydrogencarbonat (1.5 mL) beendet. Dabei entfärbt sich die Reaktionslösung wieder. Die Phasen werden voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (4 X 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes **177** erfolgt durch Säulenchromatographie (Petrolether/ Essigester 20:1 + 1% Triethylamin). Das geschützte Aldolprodukt **177** (8.0 mg, 4.95  $\mu$ mol, 50%) wird als farbloses Öl erhalten.

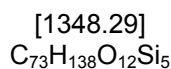
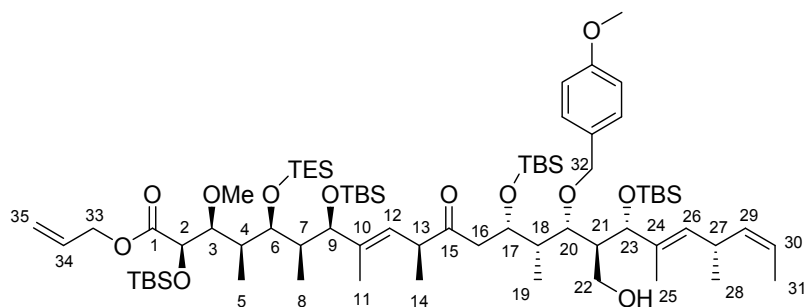
$[\alpha]_D^{25} = +28.7$  ( $c = 1.32$ , CHCl<sub>3</sub>).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.71 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 7.69 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.51 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.26-7.20 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 4H), 7.17-7.12 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 7.09 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 7.08 (t,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H), 6.77 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.9 \text{ Hz}$ , 2H), 5.83-5.72 (m, H-12/14, 2H), 5.33-5.16 (m, H-26/29/30, 3H), 5.15 (dd, H-35,  $^2J = 1.4 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 17.1 \text{ Hz}$ , 1H), 5.01 (dd,  $\text{H}_{\text{E-35}}$ ,  $^2J = 1.2 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 10.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.73 (mc, H-17, 1H), 4.77 (d, H-32,  $^2J = 10.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.72 (d, H-32',  $^2J = 10.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.56 (d, H-2,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1H), 4.54 (d, H-23,  $^3J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.33-5.16 (m, H-33, 2H), 4.20 (dd, H-20,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 2.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.13 (d, H-9,  $^3J = 9.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.82-3.74 (m, H-22, 1H), 3.76 (d, H-6,  $^3J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 3.71 (dd,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 1.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.60 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.40-3.26 (m, H-13, H-22', H-27, 3H), 3.34 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 6H), 3.09 (dd, H-16,  $^2J = 16.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H), 2.90 (mc, H-21, 1H), 2.67 (dd, H-16',  $^2J = 16.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 4.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.33 (mc, H-18, 1H), 2.13 (mc, H-7, 1H), 1.99 (mc, H-4, 1H), 1.75 (s, H-11, 3H), 1.73 (s, H-25, 3H), 1.44 (dd, H-31,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 0.8 \text{ Hz}$ , 3H), 1.33 (d, H-19,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 1.26 (d, H-8,  $^3J = 6.4 \text{ Hz}$ , 3H), 1.25 (d, H-5,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3H), 1.21 (d, H-14,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H), 1.16 (t,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.8 \text{ Hz}$ , 9H), 1.13 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 1.05 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 1.04 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 18H), 0.98 (d, H-28,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 0.83 (q,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 6H,  $^3J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 0.38 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.34 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.28 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.21 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.20 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.19 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.17 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.13 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  208.9 (C-15), 171.6 (C-1), 159.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 159.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 145.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 139.2 (C-10), 136.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 135.6 (C-24), 135.5 (C-29), 132.1 (C-26/34, 2C), 131.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 128.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 128.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 127.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 121.9 (C-30), 119.1 (C-35), 113.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 113.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 87.5 (C-36), 83.0 (C-3), 81.3 (C-9), 79.5 (C-20), 76.9 (C-23), 76.6 (C-2), 74.8 (C-32), 74.7 (C-6), 70.7 (C-17), 65.6 (C-33), 62.9 (C-22), 61.0 (3- $\text{OCH}_3$ ), 54.8 (q,  $\text{ArOCH}_3$ , 2C), 48.3 (C-16), 47.8 (C-21), 47.1 (C-13), 42.1 (C-18), 40.4 (C-4), 40.1 (C-7), 30.7 (C-27), 26.6 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 26.5 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 26.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 26.2 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 21.4 (C-28), 18.7 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.6 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 2C), 18.5 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.3 (C-14), 13.5 (C-25), 13.0 (C-31), 12.1 (C-11), 11.7 (C-5), 10.9 (C-19), 10.6 (C-8), 7.8 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), 6.7 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), -3.4 ( $\text{SiCH}_3$ ), -3.5 ( $\text{SiCH}_3$ ), -3.8 ( $\text{SiCH}_3$ ), -3.9 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.1 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.5 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.6 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.8 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $C_{93}H_{158}NO_{13}Si_5$   $[M+NH_4]^+$ : 1637.0580, gefunden: 1637.0571.

### 6.7.3 Alkohol 178



Monomethoxytriityl-Ether **177** (10 mg, 6.2  $\mu$ mol) wird in Dichlormethan (0.2 mL) gelöst und Hexafluorisopropanol (0.17 mL) hinzugegeben. Nach kurzer Zeit färbt sich die Lösung gelb. Nach 10 Minuten wird Methanol (2 Tropfen) zugegeben, bis die Lösung nur noch schwach gelblich ist. Im Anschluss wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0.2 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 0.5 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Alkohol **178** (6.6 mg, 4.9  $\mu$ mol, 80%) wird nach Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 25:1 + 1% Triethylamin) in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_{25}^D = +49.8$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ).

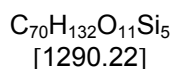
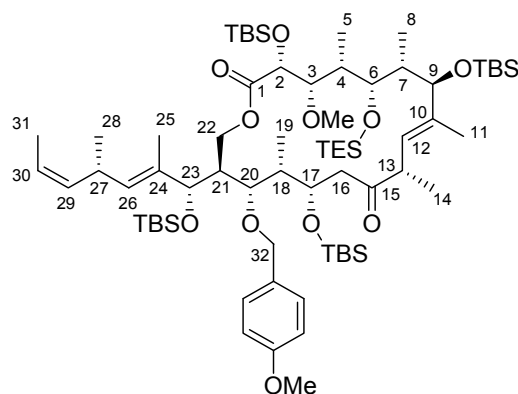
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ ):**  $\delta = ppm$  7.38 (d,  $H_{ar}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $H_{ar}$ ,  $^3J = 8.7$  Hz, 2H), 5.77 (ddt, H-34,  $^3J = 17.0$  Hz,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H), 5.72 (d, H-12,  $^3J = 8.3$  Hz, 1H), 5.37 (dq, H-30,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 5.31-5.24 (m, 2H), 5.15 (dd, H-35,  $^2J = 1.4$  Hz,  $^3J = 17.2$  Hz, 1H), 5.01 (dd,  $H_E$ -35,  $^2J = 1.1$  Hz,

$^3J = 10.4$  Hz, 1H), 4.69 (d, H-32,  $^2J = 10.7$  Hz, 1H), 4.65 (d, H-32',  $^2J = 10.8$  Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, H-17, 1H), 4.56 (d, H-2,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H), 4.52-4.40 (m, H-23/33, 3H), 4.13 (d, H-9,  $^3J = 9.7$  Hz, 1H), 3.86 (dd, H-20,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J = 1.3$  Hz, 1H), 3.77-3.68 (m, H-22, 1H), 3.76 (d, H-6,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 3.70 (dd, H-3,  $^3J = 7.0$  Hz,  $^3J = 0.9$  Hz, 1H), 3.60-3.57 (m, H-22', 1H), 3.64 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.41 (m<sub>c</sub>, H-27, 1H), 3.36 (m<sub>c</sub>, H-13, 1H), 3.31 (s, ArOCH<sub>3</sub>, 3H), 3.04 (dd, H-16,  $^2J = 16.5$  Hz,  $^3J = 8.7$  Hz, 1H), 2.56 (dd, H-16',  $^2J = 16.4$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 2.45-2.36 (m, H-18/21, 2H), 2.13 (m<sub>c</sub>, H-7, 1H), 1.99 (m<sub>c</sub>, H-4, 1H), 1.88 (d, H-25,  $^4J = 0.6$  Hz, 3H), 1.76 (d, H-11,  $^4J = 0.6$  Hz, 3H), 1.57 (dd, H-31,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 3H), 1.34 (d, H-19,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H), 1.26 (d, H-8,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 1.25 (d, H-14,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.24 (d, H-5,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 1.16 (t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 8.1$  Hz, 9H), 1.08 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.05-1.02 (m, H-28, 3H), 1.04 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.04 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 18H), 0.83 (q, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 8.0$  Hz, 6H), 0.31 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.26 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.22 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.21 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.19 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.17 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.14 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.15 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  208.5 (C-15), 171.6 (C-1), 159.8 (C<sub>ar</sub>), 139.3 (C-10), 136.1 (C-24), 135.3 (C-29), 132.5 (C-26), 132.1 (C-34), 131.9 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>, 2C), 128.0 (C-12), 122.4 (C-30), 119.1 (C-35), 114.1 (C<sub>ar</sub>, 2C), 83.0 (C-3), 81.4 (C-20), 81.3 (C-9), 78.9 (C-23), 76.6 (C-2), 74.9 (C-32), 74.6 (C-6), 69.8 (C-17), 65.6 (C-33), 63.7 (C-22), 61.0 (3-OCH<sub>3</sub>), 54.8 (ArOCH<sub>3</sub>), 48.4 (C-16), 47.7 (C-21), 47.0 (C-13), 43.1 (C-18), 40.3 (C-4), 40.1 (C-7), 30.8 (C-27), 26.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,), 21.1 (C-28), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,), 18.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,), 17.2 (C-14), 13.2 (C-31), 12.5 (C-25), 12.1 (C-11), 11.7 (C-5), 10.6 (C-8), 9.8 (C-19), 7.7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -3.6 (SiCH<sub>3</sub>), -3.8 (SiCH<sub>3</sub>), -4.0 (SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>73</sub>H<sub>138</sub>O<sub>12</sub>NaSi<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 1369.8932, gefunden: 1369.8930.

## 6.7.4 Macrolacton 58

a) Allylesterspaltung:

Allylester **178** (15 mg, 11  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (1.5 mL) gelöst und anschließend mit Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid (1 mg) und Tri-*n*-butylzinnhydrid (35.2  $\mu\text{l}$ , 0.13 mmol) versetzt. Nach der Zugabe färbt sich die zuerst gelbe Lösung rötlich-braun. Nach 30 Minuten wird die Reaktion durch die Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit wässriger, gesättigter Natriumchlorid-Lösung (2 mL) und wässriger, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (2 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan (2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck vorsichtig entfernt und die Säure **41** direkt in der folgenden Macrolactonisierung eingesetzt.

b) MITSUNOBU-Lactonisierung:

Triphenylphosphin (0.06 g, 0.22 mmol) wird in Toluol (5 mL) gelöst und dann Diethylazodicarboxylat (34  $\mu\text{l}$ , 0.22 mmol) zugegeben. Nach 30 Minuten wird Säure **41** in Toluol (3 mL) gelöst und zu der hellgelben Lösung zugetropft. Nach fünf Stunden wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser (2 mL) beendet. Die

Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck bleibt ein bräunliches Öl zurück, welches mit einem Lösungsmittelgemisch (Hexan/EE 50:1, 0.5 mL) aufgenommen wird. Es entsteht eine zweiphasige Lösung, zu der unter Rühren Kupfer(I)chlorid zugegeben wird, bis die öligen Rückstände zu einem festen Rückstand aggregieren. Die überstehende Lösung wird auf eine Chromatographiesäule aufgetragen und eluiert (Petrolether/Essigester 50:1). Macrolacton **58** (9.2 mg, 7.2  $\mu\text{mol}$ , 65%) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{25}^D = +41.0$  ( $c = 0.83$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.47 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 5.47 (d, H-12,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H), 5.36 (dq, H-30,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H), 5.30-5.22 (m, H-26, H-29, 2H), 4.78 (d, H-32,  $^2J = 10.9$  Hz, 1H), 4.65 (d, H-32',  $^2J = 10.9$  Hz, 1H), 4.64 (d, H-23,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, H-2/17/22, 3H), 4.23 (t, H-22',  $^2J = 10.8$  Hz,  $^3J = 10.8$  Hz, 1H), 4.00 (d, H-9,  $^3J = 10.2$  Hz, 1H), 3.75 (d, H-6,  $^3J = 2.0$  Hz, 1H), 3.69 (t, H-20,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.63 (dd, H-3,  $^3J = 7.9$  Hz,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H), 3.45 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.44-3.34 (m, H-13/27, 2H), 3.32 (s, ArOCH<sub>3</sub>, 3H), 2.89-2.83 (m, H-16, H-16', 2H), 2.64 (m<sub>c</sub>, H-21, 1H), 2.45 (m<sub>c</sub>, H-18, 1H), 2.17 (m<sub>c</sub>, H-4, 1H), 2.06 (m<sub>c</sub>, H-7, 1H), 1.80 (s, H-11, 3H), 1.78 (s, H-25, 3H), 1.59 (dd, H-31,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 3H), 1.32 (d, H-19,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 1.28 (d, H-8,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.24 (d, H-5/14,  $^3J = 6.8$  Hz, 6H), 1.14 (t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 7.7$  Hz, 9H), 1.13 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.05 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.02 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.01-0.98 (m, H-28, 1H), 1.00 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.79 (d, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 6H), 0.40 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.36 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.28 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.22 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.19 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.18 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.10 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.08 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

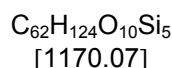
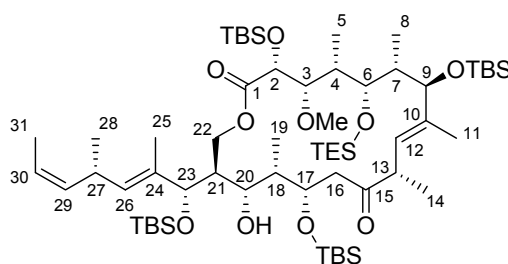
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  208.3 (C-15), 172.6 (C-1), 159.9 (C<sub>ar</sub>), 141.5 (C-10), 135.2 (C-29), 134.5 (C-24), 133.8 (C-26), 131.4 (C<sub>ar</sub>), 129.5 (C<sub>ar</sub>, 2C), 127.6 (C-12), 122.4 (C-30), 114.3 (C<sub>ar</sub>, 2C), 84.3 (C-3), 82.0 (C-9), 79.8 (C-20), 77.7 (C-23), 74.8 (C-32), 74.5 (C-2), 72.3 (C-6), 72.0 (C-17), 65.4 (C-22), 60.3 (3-OCH<sub>3</sub>), 54.8 (ArOCH<sub>3</sub>), 48.5 (C-21), 47.4 (C-13), 46.6 (C-16), 44.8 (C-18), 43.2 (C-4/7), 43.1



(C-7/4), 30.8 (C-27), 26.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 2C), 26.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.1 (C-28), 19.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.4 (C-5/14), 13.2 (C-31), 12.4 (C-25/8, 2C), 12.1 (C-11/19, 2C), 10.6 (C-14/5), 7.7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -2.8 (SiCH<sub>3</sub>), -3.6 (SiCH<sub>3</sub>, 3C), -3.9 (SiCH<sub>3</sub>), -4.1(SiCH<sub>3</sub>), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>70</sub>H<sub>132</sub>O<sub>11</sub>NaSi<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 1311.8514, gefunden: 1311.8518.

### 6.7.5 Alkohol 179



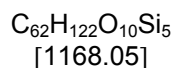
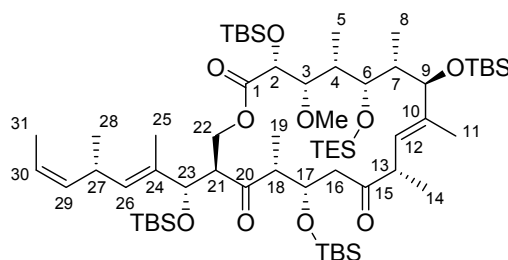
*Para*-Methoxybenzylether **58** (11.0 mg, 8.5 μmol) wird in Dichlormethan (1.5 mL) gelöst. Dann wird Wasser (0.2 mL) hinzugefügt und auf 0 °C gekühlt. Unter intensivem Rühren wird anschließend 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) (2.3 mg, 10.2 μmol) zugegeben. Nach zwei Stunden wird weiteres DDQ (0.2 mg, 0.9 μmol) zugegeben. Nach vier Stunden wird die Reaktion durch Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0.5 mL) beendet. Das überschüssige DDQ wird durch die Zugabe einer Spatelspitze Natriumdisulfit reduziert. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Säulenchromatographie (Petrolether/Dichlormethan 2:1). Alkohol **179** (6.8 mg, 5.8 μmol, 68%) wird farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +25.6$  ( $c = 0.68$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  5.45-5.33 (m, H-12/16/29/30, 4H), 4.74 ( $m_c$ , H-17, 1H), 4.61 (d, H-23,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H), 4.54 (d, H-2,  $^3J = 5.1$  Hz, 1H), 4.41 (s, 20-OH, 1H), 4.22-4.16 (m, H-20/22, 2H), 4.10 (dd, H-22',  $^2J = 11.9$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H), 4.02 (d, H-9,  $^3J = 10.3$  Hz, 1H), 3.89 (d, H-6,  $^3J = 6.1$  Hz, 1H), 3.82 (t, H-3,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 3.52 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.37 ( $m_c$ , H-13/27, 2H), 2.95 (dd, H-16,  $^2J = 17.4$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 2.85 (dd, H-16',  $^2J = 17.3$  Hz,  $^3J = 3.0$  Hz, 1H), 2.12-1.93 (m, H-4/7/18/21, 4H), 1.93 (s, H-11, 3H), 1.58-1.56 (m, H-25, H-31, 6H), 1.29 (d, H-8,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.25 (d, H-14,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 1.20 (d, H-19,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.17 (t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 8.1$  Hz, 9H), 1.07 (d, H-5,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H), 1.08-1.06 (m, H-28, 3H), 1.07 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.05 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.03 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.97 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.79 (q, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 8.0$  Hz, 6H), 0.40 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.31 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.27 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.20 (s, SiCH<sub>3</sub>, 9H), 0.10 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.07 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  207.5 (C-15), 172.3 (C-1), 141.6 (C-10), 135.0 (C-26), 134.5 (C-29), 133.6 (C-24), 128.1 (C-12), 123.1 (C-30), 83.0 (C-3), 81.9 (C-23), 81.6 (C-9), 74.7 (C-2), 74.3 (C-6), 73.7 (C-20), 72.1 (C-17), 63.3 (C-22), 59.8 (3-OCH<sub>3</sub>), 47.2 (C-13), 46.8 (C-16), 44.8 (C-21), 41.6 (C-18), 41.3 (C-4), 40.8 (C-7), 30.9 (C-27), 26.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 21.1 (C-28), 18.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.7 (C-14), 13.2 (C-31), 12.2 (C-11), 11.4 (C-5), 11.3 (C-8/25, 2C), 8.9 (C-19), 7.7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.5 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -3.5 (SiCH<sub>3</sub>), -3.6 (SiCH<sub>3</sub>), -3.9 (SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{62}\text{H}_{124}\text{O}_{10}\text{NaSi}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1191.7939, gefunden: 1191.7937.

6.7.6 Diketon **180**

Alkohol **179** (6.8 mg, 5.8  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst, Dess-Martin-Periodinan (19 mg, 0.04 mmol) zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird erneut Dess-Martin-Periodinan (19 mg, 0.04 mmol) zugegeben und sechs Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) beendet. Danach wird Natriumthiosulfat (0.05 g) zugegeben und intensiv gerührt, bis die organische Phase klar ist. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes (Petrolether/Dichlormethan 2:1) wird **180** (4.4 mg, 3.7  $\mu\text{mol}$ , 65%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

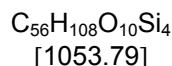
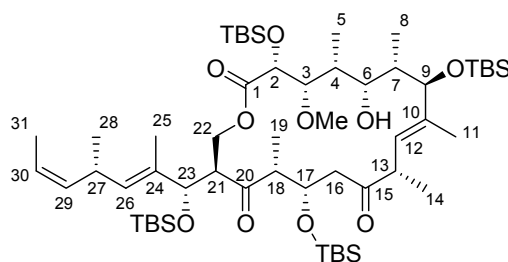
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +48.7$  ( $c = 0.86$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  5.43-5.34 (m, H-12/30, 2H), 5.22 (ddq, H-29,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H), 5.09 (d, H-26,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 4.79 (dd, H-17,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 4.55 (d, H-2,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H), 4.37 (d, H-23,  $^3J = 9.6$  Hz, 1H), 4.34 (dd, H-22,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H), 4.08 (t, H-22',  $^2J = 10.9$  Hz,  $^3J = 10.9$  Hz, 1H), 3.97 (d, H-9,  $^3J = 9.9$  Hz, 1H), 3.77 (d, H-6,  $^3J = 2.4$  Hz, 1H), 3.63-3.55 (m, H-3/21, 2H), 3.50-3.41 (m, H-13, 1H), 3.44 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.34 (m<sub>c</sub>, H-27, 1H), 3.19 (m<sub>c</sub>, H-18, 1H), 2.86 (dd, H-16,  $^2J = 16.2$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 2.71 (dd, H-16',  $^2J = 16.2$  Hz,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H), 1.94 (m<sub>c</sub>, H-4, 1H), 1.87 (m<sub>c</sub>, H-7, 1H), 1.76 (s, H-25, 3H), 1.72 (s, H-11, 3H), 1.60 (dd, H-31,  $^3J = 6.8$  Hz,

$^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.45 (d, H-19,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, H-5/8/14, 9H), 1.11 (t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 7.9$  Hz, 9H), 1.06 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.06 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.01 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.97 (d, H-28,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 0.96 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.78 (q, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 8.0$  Hz, 6H), 0.36 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.30 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.25 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.17 (s, SiCH<sub>3</sub>, 6H), 0.13 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.07 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.06 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  213.2 (C-20), 208.1 (C-15), 172.1 (C-1), 141.4 (C-10), 134.7 (C-26/29), 134.7 (C-29/26), 132.9 (C-24), 128.2 (C-12), 123.2 (C-30), 84.6 (C-3), 82.1 (C-9), 78.9 (C-23), 75.6 (C-2), 73.5 (C-6), 69.3 (C-17), 65.5 (C-22), 60.7 (3-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (C-18), 53.7 (C-21), 48.1 (C-16), 46.8 (C-13), 44.0 (C-7), 43.2 (C-4), 30.8 (C-27), 26.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 20.8 (C-28), 19.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.3 (C-14), 13.4 (C-31), 12.5 (C-19), 12.2 (C-8), 12.0 (C-11), 11.0 (C-25), 10.2 (C-5), 7.8 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -3.5 (SiCH<sub>3</sub>), -3.8 (SiCH<sub>3</sub>), -3.8 (SiCH<sub>3</sub>), -3.9 (SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.3 (SiCH<sub>3</sub>), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>62</sub>H<sub>122</sub>O<sub>10</sub>NaSi<sub>5</sub>, [M+Na]<sup>+</sup>: 1189.7782, gefunden: 1189.7789.

6.7.7 Alkohol **181**

Triethylsilyl-Ether **180** (4.4 mg, 3.7  $\mu\text{mol}$ ) wird in Methanol (0.5 mL) und Dichlormethan (0.1 mL) gelöst. Dann wird Pyridinium *para*-toluolsulfonat (PPTS) (1 mg) zugegeben und die Lösung 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird vorsichtig (Gasentwicklung!) wässrige, gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) zugesetzt und gerührt. Nach Ende der Gasentwicklung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 25:1), wodurch Alkohol **181** (2.5 mg, 2.4  $\mu\text{mol}$ , 64%) als farbloses Öl erhalten wird.

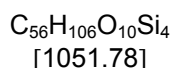
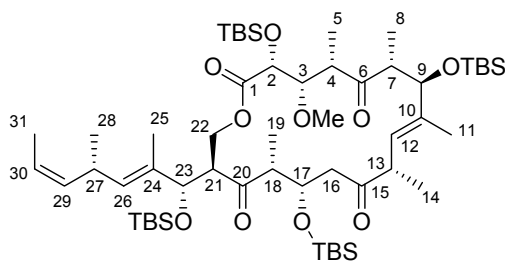
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +111.6$  ( $c = 0.58$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  5.43 (dq, H-30,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 5.25 (ddq, H-29,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 1H), 5.15 (d, H-12,  $^3J = 10.2$  Hz, 1H), 5.13 (d, H-26,  $^3J = 9.0$  Hz, 1H), 4.76 (ddd, H-17,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 5.2$  Hz,  $^3J = 3.9$  Hz, 1H), 4.46 (dd, H-22,  $^2J = 10.6$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 1H), 4.44 (d, H-2,  $^3J = 6.0$  Hz, 1H), 4.36 (d, H-23,  $^3J = 9.5$  Hz, 1H), 4.00 (t, H-22',  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 11.1$  Hz, 1H), 3.91 (d, H-9,  $^3J = 9.8$  Hz, 1H), 3.74 (t, H-6,  $^3J = 1.6$  Hz, 1H), 3.62 (t, H-3,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 3.56 (ddd, H-21,  $^3J = 11.0$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 1H), 3.49-3.42 (m, H-13, 1H), 3.44 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.39-3.25 (m, H-18/27, 2H), 2.88 (dd, H-16,  $^2J = 16.0$  Hz,  $^3J = 3.8$  Hz, 1H), 2.61 (dd, H-16',  $^2J = 16.0$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 2.12 (d, 6-OH,  $^3J = 3.8$  Hz, 1H), 1.76-1.69 (m, H-4/7, 2H), 1.72 (d, H-25,  $^4J = 0.9$  Hz, 3H), 1.65-1.61 (m, H-11/31, 6H), 1.41 (d, H-19,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H), 1.24 (d, H-8,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.22 (d, H-14,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 1.15 (d, H-5,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 1.03

(s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 18H), 0.99-0.96 (m, H-28, 3H), 0.98 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.94 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.31 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.28 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.24 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.18 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.09 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.06 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.03 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), -0.03 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = ppm 213.5 (C-20), 207.8 (C-15), 171.1 (C-1), 140.5 (C-10), 134.9 (C-26), 134.4 (C-29), 132.6 (C-24), 128.2 (C-12), 123.4 (C-30), 87.5 (C-3), 83.0 (C-9), 78.4 (C-23), 75.8 (C-2), 72.5 (C-6), 71.1 (C-17), 64.9 (C-22), 61.0 (3-OCH<sub>3</sub>), 56.2 (C-18), 54.0 (C-21), 49.4 (C-16), 46.5 (C-13), 43.5 (C-7), 40.8 (C-4), 30.7 (C-27), 26.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 6C), 20.7 (C-28), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.2 (C-14), 14.1 (C-19), 13.3 (C-31), 11.4 (C-8), 11.2 (C-11), 10.8 (C-25), 8.8 (C-5), -3.7 (SiCH<sub>3</sub>), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.3 (SiCH<sub>3</sub>), -4.3 (SiCH<sub>3</sub>), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>56</sub>H<sub>108</sub>O<sub>10</sub>NaSi<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 1075.6917, gefunden: 1075.6929.

6.7.8 Triketon **59**

Alkohol **181** (2.5 mg, 2.4  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (0.6 mL) gelöst. Dann wird Dess-Martin-Periodinan (8.3 mg) zugegeben und 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion durch Zugabe von ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) beendet. Natriumthiosulfat (0.04 g) wird zugegeben und intensiv gerührt, bis die organische Phase klar wird. Im Anschluss werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Essigester 25:1) wird Triketon **59** (2.3 mg, 2.2  $\mu\text{mol}$ , 90%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +55.1$  ( $c = 0.55$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

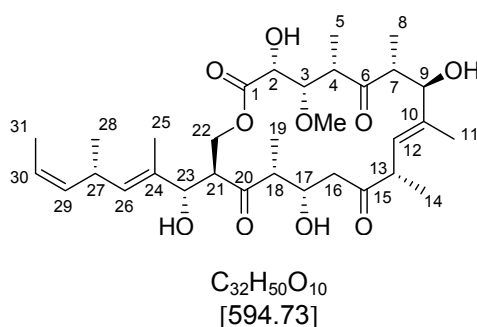
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  5.39 (dq, H-30,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 5.32 (dd, H-12,  $^3J = 9.7$  Hz,  $^4J = 0.5$  Hz, 1H), 5.21 (ddq, H-29,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 8.9$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 1H), 5.02 (d, H-26,  $^3J = 9.6$  Hz, 1H), 4.92 (q, H-17,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 4.50 (t, H-22,  $^2J = 11.1$  Hz,  $^3J = 11.1$  Hz, 1H), 4.30 (d, H-2,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, H-23/9, 2H), 4.04-3.99 (m, H-3/22', 2H), 3.79 (ddd, H-21,  $^3J = 11.3$  Hz,  $^3J = 9.9$  Hz,  $^3J = 3.1$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.37 (dq, H-18,  $^3J = 7.1$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 3.28 (m<sub>c</sub>, H-27, 1H), 3.20-3.09 (m, H-7, H-13, 2H), 2.99 (dq, H-4,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 2.76 (dd, H-16,  $^2J = 18.3$  Hz,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 2.61 (dd, H-16',  $^2J = 18.1$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 1.68 (d, H-25,  $^4J = 1.0$  Hz, 3H), 1.59 (d, H-11,  $^4J = 0.7$  Hz, 3H), 1.57 (dd, H-31,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.30 (d, H-19,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.28 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.23

(d, H-8,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.15 (d, H-14,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.12 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 1.11 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 0.96-0.91 (m, H-28, 3H), 0.94 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 18H), 0.40 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.39 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.38 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.33 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.06 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.08 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), -0.01 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), -0.07 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  213.7 (C-20), 213.5 (C-6), 208.1 (C-15), 171.3 (C-1), 138.1 (C-10), 134.7 (C-26), 134.5 (C-29), 132.8 (C-24), 129.3 (C-12), 123.0 (C-30), 82.3 (C-3), 80.8 (C-9), 79.3 (C-23), 75.9 (C-2), 70.4 (C-17), 65.1 (C-22), 60.6 (3-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (C-18), 54.1 (C-21), 50.0 (C-7), 48.8 (C-4), 47.7 (C-16), 46.4 (C-13), 30.6 (C-27), 26.6 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 26.5 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 26.1 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 26.0 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 20.7 (C-28), 19.2 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.7 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 15.5 (C-8), 15.3 (C-14), 13.2 (C-19), 13.3 (C-31), 12.9 (C-5), 10.9 (C-25), 10.6 (C-11), -3.4 ( $\text{SiCH}_3$ ), -3.8 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.2 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.6 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.6 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.6 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.0 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{56}\text{H}_{106}\text{O}_{10}\text{NaSi}_4$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1073.6761, gefunden: 1073.6721.

### 6.7.9 Desepoxytedanolid **39**



Triketon **59** (1.0 mg, 0.95  $\mu\text{mol}$ ) wird in einem Eppendorff-Gefäß in Acetonitril (0.2 mL) und Dichlormethan (0.05 mL) gelöst. Bei 0 °C wird Triethylamin (0.1 mL, 0.72  $\mu\text{mol}$ ) und Fluorwasserstoff-Triethylamin-Komplex (0.12 mL, 0.71  $\mu\text{mol}$ ) hinzugegeben und fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Essigester (1 mL) verdünnt und vorsichtig (Gasentwicklung!) in wässrige,



gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 mL) überführt. Nach Abklingen der Gasentwicklung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan/Methanol 20:1) erhält man Desepoxytedanolid **39** (0.2 mg, 0.30  $\mu$ mol, 32%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{25} = +72.3$  ( $c = 0.16$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  5.52 (dd, H-12,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H), 5.35 (dq, H-30,  $^3J = 10.4$  Hz,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H), 5.20 (ddq, H-29,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H), 5.02 (d, H-26,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 4.52 ( $m_c$ , H-17, 1H), 4.43 (ddt, H-22,  $^2J = 11.2$  Hz,  $^3J = 11.2$  Hz, 1H), 4.14 (dd, H-22',  $^2J = 10.5$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 3.97 (dd, H-2,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz, 1H), 3.97-3.93 (m, H-9, 1H), 3.92 (dd, H-23,  $^3J = 9.3$  Hz,  $^3J = 3.6$  Hz, 1H), 3.75 (dd, H-3,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^3J = 1.4$  Hz, 1H), 3.67 (ddd, H-21,  $^3J = 11.7$  Hz,  $^3J = 9.1$  Hz,  $^3J = 4.0$  Hz, 1H), 3.44 (d, 17-OH,  $^3J = 3.6$  Hz, 1H), 3.28 ( $m_c$ , H-27, 1H), 3.16-3.07 (m, H-18, 1H), 3.12 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.04 (dq, H-13,  $^3J = 9.3$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 2.95 (dq, H-4,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 2.92 (dq, H-7,  $^3J = 10.0$  Hz,  $^3J = 7.0$  Hz, 1H), 2.78 (d, 2-OH,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 2.64 (dd, H-16,  $^2J = 17.4$  Hz,  $^3J = 9.4$  Hz, 1H), 2.94 (dd, H-16',  $^2J = 17.4$  Hz,  $^3J = 2.6$  Hz, 1H), 1.60 (d, H-25,  $^4J = 1.0$  Hz, 3H), 1.55 (dd, H-31,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 3H), 1.49 (d, H-11,  $^4J = 1.1$  Hz, 3H), 1.27 (d, H-19,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 1.17 (d, H-8,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H), 1.00 (d, H-5,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 0.98 (d, H-14,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 0.95 (d, H-28,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  215.2 (C-6), 214.4 (C-20), 212.3 (C-15), 172.2 (C-1), 137.4 (C-10), 134.8 (C-29), 133.9 (C-26), 133.3 (C-24), 129.3 (C-12), 122.8 (C-30), 84.0 (C-3), 79.4 (C-9), 78.0 (C-23), 71.6 (C-2), 69.1 (C-17), 65.6 (C-22), 60.3 (3-OCH<sub>3</sub>), 54.0 (C-18), 52.9 (C-21), 50.1 (C-7), 48.4 (C-4), 45.8 (C-16), 45.6 (C-13), 30.7 (C-27), 21.3 (C-28), 16.6 (C-14), 15.4 (C-8), 14.6 (C-5), 13.2 (C-31), 11.8 (C-19), 10.8 (C-25), 10.2 (C-11).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 617.3302, gefunden: 617.3306.



4.24-4.18 (m, H-20/23, 2H), 4.11 (d, H-9,  $^3J = 9.9$  Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, H-22, 1H), 3.77 (d, H-6,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H), 3.68-3.62 (m, H-22', 1H), 3.65 (d, H-3,  $^3J = 6.9$  Hz, 1H), 3.59 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.44-3.35 (m, H-13, H-27, 2H), 3.32 (s, ArOCH<sub>3</sub>, 3H), 2.76 (dd, H-16,  $^2J = 16.7$  Hz,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H), 2.58-2.49 (m, H-21, 1H), 2.50 (dd, H-16',  $^2J = 16.8$  Hz,  $^3J = 3.2$  Hz, 1H), 2.27 (m<sub>c</sub>, H-18, 1H), 2.10 (m<sub>c</sub>, H-7, 1H), 2.00 (m<sub>c</sub>, H-4, 1H), 1.73 (s, H-11, 3H), 1.69 (s, H-25, 3H), 1.56 (dd, H-32,  $^3J = 6.4$  Hz,  $^4J = 1.1$  Hz, 1H), 1.26 (d, H-8,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.24 (d, H-5,  $^3J = 7.3$  Hz, 3H), 1.23 (d, H-19,  $^3J = 6.9$  Hz, 3H), 1.18-1.12 (m, H-14, 3H), 1.15 (t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 7.8$  Hz, 9H), 1.08 (d, H-28,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.05 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.03 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.02 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.83 (q, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 7.7$  Hz, 6H), 0.21 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.19 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.17 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.15 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.11 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.09 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta = ppm$  211.1 (C-15), 171.6 (C-1), 160.0 (C<sub>ar</sub>), 139.3 (C-10), 135.1 (C-29), 134.8 (C-24), 132.4 (C-26), 132.2 (C-34), 130.9 (C<sub>ar</sub>), 128.7 (C<sub>ar</sub>, 2C), 128.2 (C-12), 122.6 (C-30), 119.0 (C-35), 114.3 (C<sub>ar</sub>, 2C), 83.1 (C-3), 81.6 (C-23), 81.4 (C-9), 78.0 (C-20), 76.5 (C-2), 74.4 (C-6), 72.4 (C-32), 71.4 (C-17), 65.6 (C-33), 61.7 (C-22), 61.1 (3-OCH<sub>3</sub>), 54.8 (ArOCH<sub>3</sub>), 46.6 (C13/21), 46.6 (C-16), 46.5 (C-21/13), 40.3 (C-4/7, 2C), 39.9 (C-18), 30.8 (C-27), 26.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 21.2 (C-28), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 17.1 (C-14), 13.2 (C-31), 12.4 (C-25), 12.0 (C-11), 11.7 (C-5), 10.6 (C-8), 9.5 (C-19), 7.7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -3.9 (SiCH<sub>3</sub>), -4.0 (SiCH<sub>3</sub>), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>67</sub>H<sub>124</sub>O<sub>12</sub>NaSi<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 1255.8068, gefunden: 1255.8048.



Dichlormethan,  $c = 0.2 \text{ M}$ ,  $0.19 \text{ mmol}$ ) hinzugegeben und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ( $6 \text{ mL}$ ) beendet. Im Anschluss werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $3 \times 3 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, und abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Säulenchromatographie (Petrolether/ Essigester 15:1). Macrolacton **184** ( $39 \text{ mg}$ ,  $33 \text{ } \mu\text{mol}$ ,  $34\%$  über 2 Stufen) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +66.8$  ( $c = 0.84$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

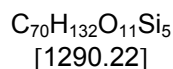
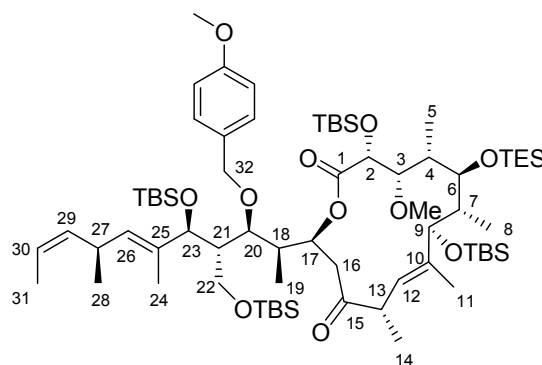
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.44 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H), 5.71 (m, H-17, 1H), 5.57 (d, H-12,  $^3J = 9.6 \text{ Hz}$ , 1H), 5.38 (dq, H-30,  $^3J = 10.8 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.4 \text{ Hz}$ , 1H), 5.33-5.28 (m, H-26/29, 2H), 4.78 (d, H-32,  $^2J = 10.9 \text{ Hz}$ , 1H), 4.74 (d, H-32',  $^2J = 10.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.46 (d, H-2,  $^3J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.42 (d, H-23,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.06 (d, H-9,  $^3J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H), 3.98 (dd, H-20,  $^3J = 5.5 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.82 (t, H-6,  $^3J = 4.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.75 (dd, H-22,  $^2J = 10.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 3.69-3.65 (m, H-3/22', 2H), 3.59 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.39 (m, H-27, 1H), 3.31 (s, ArOCH<sub>3</sub>, 3H), 3.21 (m, H-13, 1H), 2.97 (dd, H-16,  $^2J = 17.1 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.72 (m, H-18, 1H), 2.52-2.45 (m, H-16'/21, 2H), 2.08 (m, H-7, 1H), 1.92 (m, H-4, 1H), 1.75 (s, H-11, 3H), 1.69 (s, H-25, 3H), 1.56 (dd, H-31,  $^3J = 6.5 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.0 \text{ Hz}$ , 3H), 1.36 (d, H-19,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 1.33 (d, H-8,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H), 1.29 (d, H-5,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 1.22 (d, H-14,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 1.12 (t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 8.0 \text{ Hz}$ , 9H), 1.08-1.03 (m, H-28, 3H), 1.06 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.04 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.01 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.81 (q, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 8.0 \text{ Hz}$ , 6H), 0.26 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.20 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.17 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.17 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.10 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.07 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  207.1 (C-15), 172.7 (C-1), 159.8 (C<sub>ar</sub>), 141.4 (C-10), 135.2 (C-29), 135.0 (C-24), 132.0 (C-26), 131.6 (C<sub>ar</sub>), 129.7 (C<sub>ar</sub>, 2C), 127.9 (C-12), 122.4 (C-30), 114.2 (C<sub>ar</sub>, 2C), 84.9 (C-3), 81.2 (C-9), 79.0 (C-20), 77.8 (C-6), 77.7 (C-23), 75.9 (C-2), 74.4 (C-17), 73.9 (C-32), 62.0 (C-22), 59.9 (3-OCH<sub>3</sub>), 54.8 (ArOCH<sub>3</sub>), 46.6 (C-16), 46.6 (C-13/21), 46.5 (C-21/13), 45.0 (C-7), 43.1 (C-4), 42.2

(C-18), 30.7 (C-27), 26.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 21.2 (C-28), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 15.6 (C-8), 15.2 (C-14), 13.2 (C-31), 12.7 (C-25), 11.6 (C-11), 11.4 (C-19), 10.6 (C-19), 7.6 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -3.9 (SiCH<sub>3</sub>), -4.0 (SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.4 (SiCH<sub>3</sub>), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>64</sub>H<sub>118</sub>O<sub>11</sub>NaSi<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 1197.7649, gefunden: 1197.7652.

### 6.8.3 *tert*-Butyldimethylsilyl-Macrolacton **185**



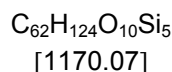
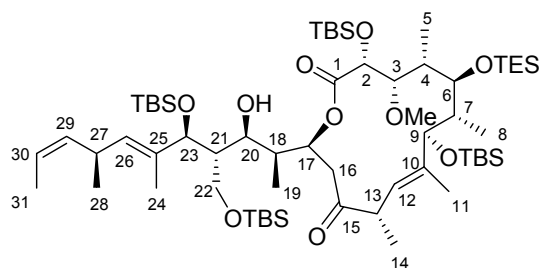
Macrolacton **184** (39 mg, 14.4  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (1.5 mL) gelöst. Bei Raumtemperatur werden Imidazol (68 mg, 1.0 mmol) und dann *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (45 mg, 0.30 mmol) hinzugegeben. Nach einer Stunde wird die Reaktion durch Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Essigester 50:1) wird Macrolacton **185** (33.8 mg, 26.3  $\mu\text{mol}$ , 79%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +46.1$  ( $c = 0.90$ , CHCl<sub>3</sub>).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.52 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 5.65 (d, H-12,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 5.59 (ddd, H-17,  $^3J = 7.7$  Hz,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H), 5.52 (d, H-26,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H), 5.46-5.38, (m, H-29/30, 2H), 4.84 (d, H-32,  $^2J = 10.6$  Hz, 1H), 4.74 (d, H-32',  $^2J = 10.9$  Hz, 1H), 4.67 (d, H-23,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H), 4.50 (d, H-2,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, H-22, 1H), 4.11 (d, H-9,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, H-20/22', 2H), 3.83 (t, H-6,  $^3J = 4.6$  Hz, 1H), 3.73 (dd, H-3,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^3J = 3.4$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.48 (m<sub>c</sub>, H-27, 1H), 3.35 (m<sub>c</sub>, H-13, 1H), 3.31 (s, ArOCH<sub>3</sub>, 3H), 3.02 (dd, H-16,  $^2J = 17.4$  Hz,  $^3J = 5.8$  Hz, 1H), 2.79-2.71 (m, H-16'/18, 2H), 2.40 (m<sub>c</sub>, H-21, 1H), 2.13 (m<sub>c</sub>, H-7, 1H), 2.02 (m<sub>c</sub>, H-4, 1H), 1.81 (s, H-11, 3H), 1.71 (s, H-25, 3H), 1.60 (d, H-31,  $^3J = 5.1$  Hz, 3H), 1.35 (d, H-8,  $^3J = 7.5$  Hz, 3H), 1.32 (d, H-19,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 1.31 (d, H-5,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 1.29 (d, H-14,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H), 1.14 (d, H-28,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.12 (t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 7.9$  Hz, 9H), 1.06 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.03 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 18H), 1.00 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.81 (q, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 8.0$  Hz, 6H), 0.22 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.19 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.17 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.15 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.14 (s, SiCH<sub>3</sub>, 6H), 0.13 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.06 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  207.4 (C-15), 172.1 (C-1), 159.8 (C<sub>ar</sub>), 141.6 (C-10), 135.6 (C-29), 134.8 (C-24), 131.7 (C<sub>ar</sub>), 131.1 (C-26), 129.8 (C<sub>ar</sub>, 2C), 127.9 (C-12), 122.2 (C-30), 114.2 (C<sub>ar</sub>, 2C), 85.3 (C-3), 81.3 (C-9), 78.2 (C-6), 77.0 (C-20), 76.4 (C-2), 75.5 (C-17/23, 2C), 72.7 (C-32), 60.9 (C-22), 60.2 (3-OCH<sub>3</sub>), 54.8 (ArOCH<sub>3</sub>), 47.9 (C-21), 46.9 (C-13), 46.8 (C-16), 45.3 (C-7), 42.1 (C-4), 41.8 (C-18), 30.9 (C-27), 26.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 21.8 (C-28), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 2C), 18.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.0 (C-8), 14.9 (C-14), 14.1 (C-25), 13.2 (C-31), 12.2 (C-19), 11.6 (C-11), 11.0 (C-5), 7.7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.0 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -3.8 (SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (SiCH<sub>3</sub>), -5.1 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{70}\text{H}_{136}\text{NO}_{11}\text{Si}_5$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 1306.8960, gefunden: 1306.8948.


$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +45.2 \text{ (c = 0.85, CHCl}_3\text{)}.$$

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = ppm 5.76 (dt, H-17, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz, 1H), 5.60 (d, H-12, <sup>3</sup>*J* = 9.3 Hz, 1H), 5.42-5.29 (m, H-26/29/30, 3H), 4.56 (d, H-23, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1H), 4.37 (d, H-2, <sup>3</sup>*J* = 5.0 Hz, 1H), 4.24 (d, H-20, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 20-OH, 1H), 4.08 (d, H-9, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz, 1H), 3.82 (t, H-6, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, 1H), 3.71 (t, H-3, <sup>3</sup>*J* = 4.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.57 (dd, H-22, <sup>2</sup>*J* = 3.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, H-22', <sup>2</sup>*J* = 3.7 Hz, <sup>3</sup>*J* = 10.3 Hz, 1H), 3.39 (m<sub>c</sub>, H-27, 1H), 3.29 (m<sub>c</sub>, H-13, 1H), 3.18 (dd, H-16, <sup>2</sup>*J* = 17.1 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, H-16', <sup>2</sup>*J* = 17.2 Hz, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz, 1H), 2.49 (m<sub>c</sub>, H-18, 1H), 2.04 (m<sub>c</sub>, H-7, 1H), 1.98 (m<sub>c</sub>, H-21, 1H), 1.88 (m<sub>c</sub>, H-4, 1H), 1.80 (s, H-11, 3H), 1.65 (s, H-25, 3H), 1.56 (d, H-31, <sup>3</sup>*J* = 5.3 Hz, 3H), 1.32 (d, H-8, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (d, H-19, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (d, H-5, <sup>3</sup>*J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (d, H-14, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

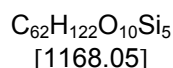
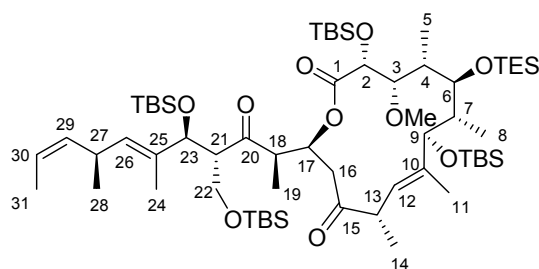


$^3J = 8.0$  Hz, 9H), 1.08 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 1.05 (d, H-28,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.01 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 27H), 0.82 (q,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7.9$  Hz, 6H), 0.28 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.22 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.21 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.18 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.11 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.10 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.09 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), 0.07 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  207.8 (C-15), 172.2 (C-1), 140.8 (C-10), 135.2 (C-29), 134.7 (C-24), 133.3 (C-26), 128.1 (C-12), 122.4 (C-30), 84.5 (C-3), 81.4 (C-9), 80.9 (C-23), 76.7 (C-6), 76.2 (C-2), 75.6 (C-17), 71.3 (C-20), 61.5 (C-22), 60.0 (3-OCH<sub>3</sub>), 46.8 (C-21), 46.6 (C-13), 45.2 (C-16), 45.1 (C-7), 44.1 (C-4), 39.7 (C-18), 30.9 (C-27), 26.3 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.2 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 21.2 (C-28), 18.7 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.6 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.5 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.4 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 15.7 (C-14), 14.7 (C-8), 13.2 (C-31), 11.8 (C-11/25, 2C), 10.8 (C-5), 10.5 (C-19), 7.7 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), 6.1 ( $\text{SiCH}_2\text{CH}_3$ , 3C), -3.8 ( $\text{SiCH}_3$ ), -3.9 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.0 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.3 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.6 ( $\text{SiCH}_3$ ), -4.8 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.3 ( $\text{SiCH}_3$ , 2C).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{62}\text{H}_{124}\text{O}_{10}\text{NaSi}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1191.7939, gefunden: 1197.7946.

### 6.8.5 Macrolacton 187



Alkohol **186** (5.5 mg, 4.7  $\mu\text{mol}$ ) wird in Dichlormethan (0.6 mL) gelöst. Dann wird eine in Dichlormethan gesättigte DESS-MARTIN-Periodinan-Lösung (0.06 mL) hinzugegeben und bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt. Die Reaktion durch die Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0.6 mL) beendet; zudem

wird Natriumthiosulfat (19.4 mg) hinzugefügt. Die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 2 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt über Natriumsulfat getrocknet. Dann wird die Lösung abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 50:1), wodurch **187** (4.5 mg, 3.8  $\mu$ mol, 82%) als farbloses Öl erhalten wird.

$[\alpha]_D^{25} = +87.1$  ( $c = 1.61$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

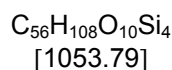
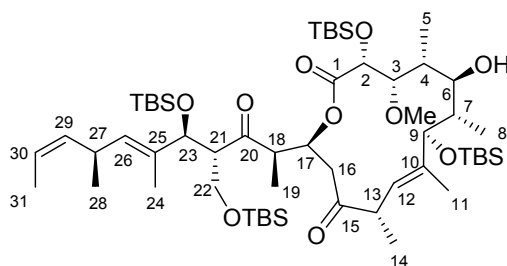
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  6.00 (dt, H-17,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 2.1$  Hz, 1H), 5.53 (dd, H-12,  $^3J = 9.5$  Hz,  $^4J = 0.7$  Hz, 1H), 5.35 (dq, H-30,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 5.20 (ddq, H-29,  $^3J = 10.8$  Hz,  $^3J = 9.3$  Hz,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H), 5.08 (d, H-26,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H), 4.39 (d, H-23,  $^3J = 8.9$  Hz, 1H), 4.34 (d, H-2,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 4.05 (d, H-9,  $^3J = 8.2$  Hz, 1H), 3.79 (t, H-6,  $^3J = 3.7$  Hz, 1H), 3.68 (dd, H-22,  $^2J = 9.4$  Hz,  $^3J = 16.1$  Hz, 1H), 3.66 (t, H-3,  $^3J = 4.3$  Hz, 1H), 3.57 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.51 (dd, H-22',  $^2J = 9.9$  Hz,  $^3J = 5.0$  Hz, 1H), 3.38-3.25 (m, H-13/21/27, 3H), 3.21 (qui, H-18,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 3.01 (dd, H-16,  $^2J = 17.3$  Hz,  $^3J = 7.8$  Hz, 1H), 2.73 (dd, H-16',  $^2J = 17.2$  Hz,  $^3J = 2.3$  Hz, 1H), 2.00 (m<sub>c</sub>, H-7, 1H), 1.85-1.79 (m, H-4, 1H), 1.81 (d, H-11,  $^4J = 0.8$  Hz, 3H), 1.67 (d, H-25,  $^4J = 0.9$  Hz, 1H), 1.57 (dd, H-31,  $^3J = 6.7$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.44 (d, H-19,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H), 1.30 (d, H-8,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 1.26 (d, H-5,  $^3J = 7.0$  Hz, 3H), 1.16 (d, H-14,  $^3J = 7.7$  Hz, 3H), 1.13 (t, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 8.0$  Hz, 9H), 1.08 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.01 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1.00-0.97 (m, H-28, 3H), 0.98 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.95 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.82 (q, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $^3J = 7.9$  Hz, 6H), 0.33 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.25 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.17 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.13 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.12 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.12 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.07 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.06 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  211.4 (C-20), 206.5 (C-15), 172.1 (C-1), 140.8 (C-10), 135.2 (C-29), 133.4 (C-24), 133.3 (C-26), 128.1 (C-12), 122.1 (C-30), 84.4 (C-3), 81.4 (C-9), 77.6 (C-23), 76.7 (C-6), 76.1 (C-2), 72.7 (C-17), 64.4 (C-22), 59.9 (3-OCH<sub>3</sub>), 56.6 (C-21), 52.9 (C-18), 46.4 (C-13), 46.1 (C-16), 45.1 (C-7), 44.3 (C-4), 30.7 (C-27), 26.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 21.0 (C-28), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.7 (C-14), 14.4 (C-8), 13.2 (C-31), 12.3 (C-19), 11.9 (C-11), 11.3

(C-25), 10.6 (C-5), 7.7 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), 6.1 (SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3C), -3.9 (SiCH<sub>3</sub>), -3.9 (SiCH<sub>3</sub>), -4.3 (SiCH<sub>3</sub>), -4.4 (SiCH<sub>3</sub>), -4.4 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (SiCH<sub>3</sub>), -5.3 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>62</sub>H<sub>126</sub>NO<sub>10</sub>Si<sub>5</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 1184.8228, gefunden: 1184.8226.

### 6.8.6 Alkohol 188



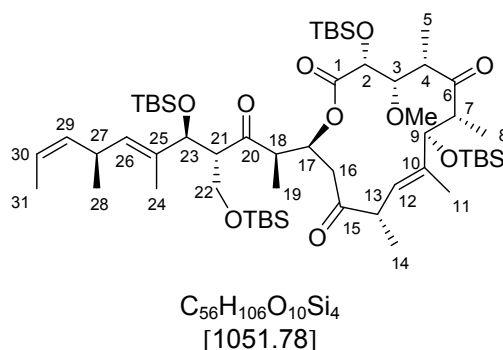
Triethylsilyl-Ether **187** (4.5 mg, 3.8 μmol) wird mit einem Lösungsmittelgemisch (Ameisensäure/Tetrahydrofuran/Wasser 3.5:3.5:1, 0.7 mL) versetzt. Zusätzlich wird Dichlormethan (0.1 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wird fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) beendet. Nach Abklingen der Gasentwicklung werden die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck eingengt. Nach Chromatographie (Petrolether/Essigester 25:1) wird **188** (1.6 mg, 1.52 μmol, 40%, 95% u. A.) als weißer Feststoff und reisoliertes Edukt (2.5 mg, 2.13 μmol, 56%) erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +127.3$  ( $c = 0.62$ , CHCl<sub>3</sub>).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  5.97 (q, H-17,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 5.36 (dq, H-30,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 6.7$  Hz, 1H), 5.28-5.20 (m, H-12/29, 2H), 5.15 (d, H-26,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 4.58 (d, H-2,  $^3J = 5.9$  Hz, 1H), 4.44 (d, H-23,  $^3J = 8.4$  Hz, 1H), 4.13 (d, H-9,  $^3J = 9.9$  Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, H-6, H-22, 2H), 3.59 (dd, H-22',  $^2J = 9.9$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 3.41-3.30 (m, H-3/21/27, OH, 4H), 3.24-3.15 (m, H-13/18, 2H), 3.22 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.07 (dd, H-16,  $^2J = 18.8$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 2.54 (dd, H-16',  $^2J = 18.7$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 1.96 (m<sub>c</sub>, H-4, 1H), 1.83-1.73 (m, H-7, 1H), 1.80 (d, H-11,  $^4J = 0.9$  Hz, 3H), 1.75 (d, H-25,  $^4J = 0.8$  Hz, 3H), 1.57 (dd, H-31,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 1H), 1.41 (d, H-8,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.39 (d, H-19,  $^3J = 6.4$  Hz, 3H), 1.37 (d, H-5,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H), 1.16 (d, H-14,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H), 1.02-0.98 (m, H-28, 3H), 1.01 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.99 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 18H), 0.98 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.25 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.17 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.16 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.16 (s, SiCH<sub>3</sub>, 6H), 0.11 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.10 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.02 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  210.7 (C-20), 205.5 (C-15), 173.3 (C-1), 140.0 (C-10), 135.2 (C-29), 133.6 (C-24), 133.1 (C-26), 128.5 (C-12), 122.1 (dC-30), 86.9 (C-3), 82.2 (C-9), 77.7 (C-23), 72.8 (C-2), 70.5 (C-17), 67.5 (C-6), 63.8 (C-22), 58.6 (3-OCH<sub>3</sub>), 56.6 (C-21), 51.7 (C-18), 46.3 (C-13), 44.4 (C-16), 44.4 (C-7), 43.1 (C-4), 30.8 (C-27), 26.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 21.1 (C-28), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.5 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.0 (C-14), 13.2 (C-31), 12.4 (C-5), 11.6 (C-11/25, 2C), 11.6 (C-8), 10.5 (C-19), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.3 (SiCH<sub>3</sub>), -4.4 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (SiCH<sub>3</sub>), -5.5 (SiCH<sub>3</sub>), -5.3 (SiCH<sub>3</sub>), -5.4 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>56</sub>H<sub>108</sub>O<sub>10</sub>NaSi<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 1075.6917, gefunden: 1075.6917.

6.8.7 Triketon **189**

Alkohol **188** (3.2 mg, 3.0  $\mu$ mol) wird in Dichlormethan (0.5 mL) gelöst. Dann wird eine in Dichlormethan gesättigte Lösung DESS-MARTIN-Periodinan (0.05 mL) zugegeben. Die trübe Lösung wird sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch die Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) und Natriumthiosulfat (16 mg) beendet. Die klare, organische Phase wird mit Dichlormethan (1.6 mL) verdünnt und abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach chromatographischer Reinigung wird Triketon **189** (2.7 mg, 2.6  $\mu$ mol, 88%) als weißer, kristallisierender Feststoff erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +108.8$  ( $c = 0.51$ ,  $CHCl_3$ ).

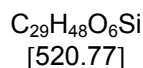
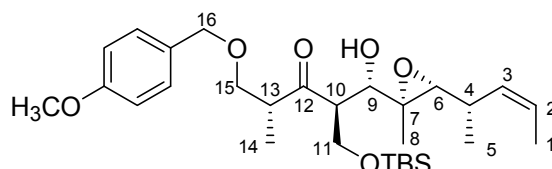
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $C_6D_6$ ):**  $\delta = ppm$  6.14 (dt, H-17,  $^3J = 9.0$  Hz,  $^3J = 1.0$  Hz, 1H), 5.35 (dq, H-30,  $^3J = 10.5$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H), 5.19 (ddq, H-29,  $^3J = 10.7$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 1.8$  Hz, 1H), 5.11 (d, H-12,  $^3J = 9.8$  Hz, 1H), 5.06 (d, H-26,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 4.39 (d, H-23,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 4.35 (d, H-2,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H), 4.26 (d, H-3/9,  $^3J = 9.5$  Hz, 2H), 3.68 (t, H-22,  $^2J = 9.8$  Hz,  $^3J = 9.8$  Hz, 1H), 3.63 (s, 3-OCH<sub>3</sub>, 3H), 3.49 (dd, H-22',  $^2J = 9.9$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.40 (m<sub>c</sub>, H-18, 1H), 3.34-3.22 (m, H-13, H-21, H-27, 3H), 3.17-3.08 (m, H-7, 1H), 3.16 (dd, H-16,  $^2J = 19.2$  Hz,  $^3J = 9.3$  Hz, 1H), 2.97 (dd, H-16',  $^2J = 19.1$  Hz,  $^3J = 1.5$  Hz, 1H), 2.37 (dq, H-4,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 0.8$  Hz, 1H), 1.84 (d, H-11,  $^4J = 1.0$  Hz, 3H), 1.66 (d, H-25,  $^4J = 0.9$  Hz, 3H), 1.57 (dd, H-31,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.6$  Hz, 3H), 1.47 (d, H-19,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H), 1.31 (d, H-5,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H), 1.20 (d, H-8,  $^3J = 6.7$  Hz, 3H), 1.08 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.99-0.94 (m, H-14/28, 6H), 0.98 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 0.95 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 18H), 0.26 (s, SiCH<sub>3</sub>,

3H), 0.22 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.14 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.11 (sSiCH<sub>3</sub>, 6H), 0.06 (s, SiCH<sub>3</sub>, 6H), -0.05 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):**  $\delta$  = ppm 212.1 (C-6), 211.9 (C-20), 104.8 (C-15), 171.3 (C-1), 137.9 (C-10), 135.2 (C-29), 133.4 (C-26), 133.4 (C-24), 128.4 (C-12), 122.0 (C-30), 80.9 (C-3), 78.6 (C-9), 77.6 (C-23), 75.5 (C-2), 71.7 (C-1), 64.7 (C-22), 61.7 (3-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (C-21), 51.8 (C-18), 50.4 (C-4), 47.4 (C-7), 46.5 (C-16), 45.2 (C-13), 30.7 (C-27), 26.3 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 26.1 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 21.0 (C-28), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.4 (C-14), 15.5 (C-8), 13.2 (C-31), 13.0 (C-19), 11.2 (C-11/25), 11.1 (C-25/11), 9.7 (C-5), -4.4 (SiCH<sub>3</sub>), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (SiCH<sub>3</sub>), -5.2 (SiCH<sub>3</sub>), -5.3 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>56</sub>H<sub>106</sub>O<sub>10</sub>NaSi<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 1073.6761, gefunden: 1073.6743.

## 6.9 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.1.7

6.9.1 Epoxid **192**

Allylalkohol **56** (53.4 mg, 0.11 mmol) wird in Dichlormethan (1.9 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Nacheinander werden festes Natriumhydrogencarbonat<sub>(s)</sub> (32 mg) und *meta*-Chlorperbenzoesäure (18 mg, 0.11 mmol) sukzessiv zugegeben. Nach der Zugabe wird eine Stunde gerührt und anschließend 16 Stunden bei  $-40^{\circ}\text{C}$  gehalten. Die Reaktion wird durch Zugabe von wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (3 mL) beendet. Im Anschluss wird die Temperatur auf Raumtemperatur erwärmt und 15 Minuten intensiv gerührt. Dann werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 x 1.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/Essigester 6:1). Neben dem Produkt **192** (22.5 mg, 0.05 mmol, 41%) kann auch Allylalkohol **56** (9.0 mg, 18  $\mu\text{mol}$ , 17%) reisoliert werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +21.8$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

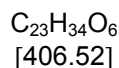
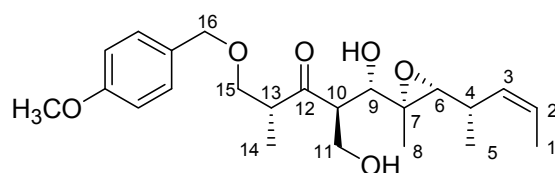
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.23 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.9\text{ Hz}$ , 2H), 6.86 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5\text{ Hz}$ , 2H), 5.50 (ddq, H-2,  $^3J = 10.8\text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.8\text{ Hz}$ ,  $^4J = 0.6\text{ Hz}$ , 1H), 5.23 (ddq, H-3,  $^3J = 10.8\text{ Hz}$ ,  $^3J = 10.3\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.44 (d, H-16,  $^2J = 11.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.41 (d, H-16',  $^2J = 11.6\text{ Hz}$ , 1H), 3.79 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.73 (dd, H-15,  $^2J = 9.4\text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.71 (dd, H-11,  $^2J = 9.2\text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.64 (dd,

H-11',  $^2J = 9.9$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 1H), 3.45 (dd, H-9,  $^3J = 8.2$  Hz,  $^3J_{OH} = 4.4$  Hz, 1H), 3.36 (dd, H-15',  $^2J = 9.2$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 3.17 (dd, H-10,  $^3J = 8.7$  Hz,  $^3J = 5.3$  Hz, 1H), 3.04 (d, OH,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 2.91 (d, H-6,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 2.41 (m<sub>c</sub>, H-4, 1H), 1.65 (dd, H-1,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.31 (s, H-8, 3H), 1.16 (d, H-14,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 1.13 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 0.84 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), -0.01 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), -0.02 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  214.7 (C-12), 159.2 (C<sub>ar</sub>), 130.5 (C-3), 130.0 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>, 2C), 124.6 (C-2), 113.7 (C<sub>ar</sub>, 2C), 75.2 (C-9), 72.8 (C-16), 71.1 (C-15), 66.2 (C-6), 63.0 (C-7), 61.6 (C-11), 55.8 (C-10), 55.2 (ArOCH<sub>3</sub>), 47.8 (C-13), 31.4 (C-4), 25.8 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 18.7 (C-5), 18.6 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.4 (C-14), 13.2 (C-1), 12.1 (C-8), -5.6 (SiCH<sub>3</sub>), -5.7 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub>NaSi [M+Na]<sup>+</sup>: 543.3118, gefunden: 543.3123.

### 6.9.2 Epoxid **193**



Epoxid **192** (18.4 mg, 0.035 mmol) wird in Tetrahydrofuran (1.8 mL) gelöst und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Nacheinander werden Pyridin (1.84 mL, 0.22 mol,) und HF\*Pyridin-Komplex (1.2 mL, 70%) langsam zugetropft. Die Reaktion wird 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Im Anschluss wird die Reaktion durch Überführen in eine Mischung aus Essigester und pH-7 Puffer (2 mL) gestoppt. Nachdem fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt wird, werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel bei



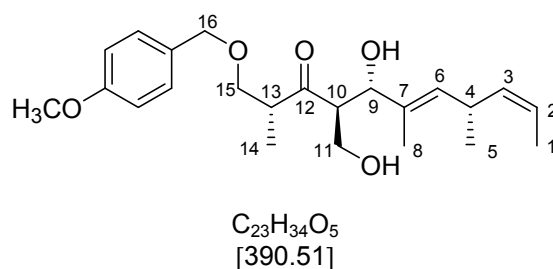
vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 4:1→2:1) kann Epoxid **193** (10.4 mg, 0.025 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten werden.

$[\alpha]_D^{25} = +9.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.19 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 5.51 (ddq, H-3,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H), 5.26 (ddq, H-2,  $^3J = 10.2$  Hz,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H), 4.42 (d, H-16,  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 4.38 (d, H-16',  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 3.80 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.74 (dd, H-15,  $^2J = 11.3$  Hz,  $^2J = 3.4$  Hz, 1H), 3.68-3.62 (m, H-11, 2H), 3.55-3.50 (m, H-9/15', 2H), 3.17 (m, H-13, 1H), 3.03 (m, H-4, 1H), 2.76 (H-6,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H), 2.46-2.39 (m, H-10, 1H), 1.63 (dd, H-1,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.31 (s, H-8, 3H), 1.12 (d, H-14,  $^3J = 6.5$  Hz, 3H), 1.03 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  217.3 (C-12), 159.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 130.3 (C-3), 129.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 124.6 (C-2), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 76.1 (C-9), 73.2 (C-16), 72.7 (C-15), 66.6 (C-6), 62.7 (C-7), 60.9 (C-11), 56.5 (C-10), 55.3 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 47.8 (C-13), 31.4 (C-4), 18.6 (C-5), 14.1 (C-14), 13.3 (C-1), 12.7 (C-8).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 429.2252, gefunden: 429.2254.

6.9.3 Diol **194**

Aldolprodukt **56** (15.0 mg, 0.03 mmol) wird in Acetonitril (5 mL) gelöst. Bei Raumtemperatur werden Triethylamin (4.89 mL, 3.5 mol) und HF\*Triethylamin (4.48 mL, 97%ig) langsam hinzugegeben. Nach 16 Stunden wird die Reaktion durch die Zugabe (Gasentwicklung!) von wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Danach werden die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetal (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 4:1 → 2:1) wird Diol **194** (7.7 mg, 0.019 mmol, 66%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{25} = +5.7$  ( $c = 1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

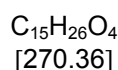
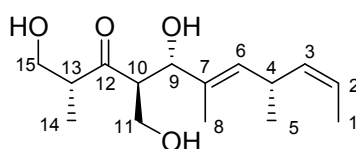
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.19 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 8.86 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 5.31 (ddq, H-3,  $^3J = 11.6$  Hz,  $^3J = 6.8$  Hz, 1H), 5.30 (d, H-6,  $^3J = 9.5$  Hz, 1H), 5.19 (dq, H-2,  $^3J = 10.9$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 1H), 4.42 (d, H-16,  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 4.38 (d, H-16',  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 4.27 (d, H-9,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H), 3.79 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.69 (dd, H-15,  $^2J = 9.1$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 2H), 3.62 (m, H-11, 1H), 3.50 (dd, H-11',  $^3J = 8.9$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H), 3.37 (m, H-4, 1H), 3.34 (dd, H-15',  $^2J = 9.1$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H), 3.17-3.10 (m, H-10/13, 2H), 1.66 (d, H-8,  $^4J = 1.1$  Hz, 3H), 1.62 (dd, H-1,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.01 (d, H-14,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.00 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  218.1 (C-12), 159.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.7 (C-3), 133.9 (C-6), 132.7 (C-7), 129.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 122.3 (C-2), 114.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 73.4

(C-9), 72.8 (C-16), 72.0 (C-15), 62.5 (C-11), 57.9 (C-10), 55.4 (ArOCH<sub>3</sub>), 47.6 (C-13), 30.5 (C-4), 21.3 (C-5), 13.1 (C-14), 12.9 (C-1), 11.5 (C-8).

**HRMS (ESI):** berechnet für: C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 413.2303, gefunden: 413.2302.

#### 6.9.4 Triol **195**



Aldolprodukt **56** (37.1 mg, 0.07 mmol) wird in Acetonitril/Wasser (2:1, 4.2 mL) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Cerammoniumnitrat (88 mg, 0.16 mmol) wird hinzugefügt, woraufhin sich die Lösung orange färbt. Nach drei Stunden wird nochmals Cerammoniumnitrat (44 mg, 0.08 mmol) hinzugegeben und drei Stunden gerührt. Im Anschluss werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 3:1→ 1:1) wird Triol **195** (7 mg, 0.025 mmol, 36%) als farbloses Öl erhalten. Zusätzlich kann das nicht umgesetzte Edukt **56** (10 mg, 0.02 mmol, 28%) reisoliert werden.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.3$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

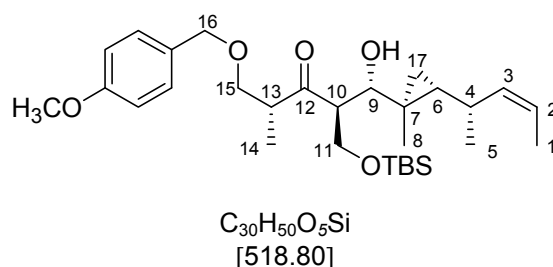
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  5.36 (ddq, H-3, <sup>3</sup>*J* = 9.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 1H), 5.30 (d, H-6, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1H), 5.19 (ddq, H-3, <sup>3</sup>*J* = 10.9 Hz, <sup>3</sup>*J* = 9.2 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.7 Hz, 1H), 4.23 (d, H-9, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, H-11', 1H), 3.74 (dd, H-11, 1H), 3.39-3.44 (m, H-4, 1H), 3.33-3.29 (m, H-13, 1H), 3.02-2.97 (m, H-10, 1H), 1.70 (d, H-8, <sup>4</sup>*J*

= 1.4 Hz, 3H), 1.64 (dd, H-1,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.10 (d, H-5,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H), 1.01 (d, H-14,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  218.3 (C-12), 134.6 (C-3), 134.2 (C-6), 132.8 (C-7), 122.5 (C-2), 77.8 (C-9), 65.4 (C-15), 62.8 (C-11), 60.5 (C-10), 55.5 (C-13), 30.5 (C-4), 21.3 (C-5), 14.3 (C-14), 12.4 (C-1), 11.4 (C-8),

**HRMS (ESI):** berechnet für:  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 293.1728, gefunden: 293.1727.

### 6.9.4 Cyclopropan **201**



Allylalkohol **56** (30 mg, 0.06 mmol) wird in Dichlormethan (0.6 mL) gelöst und auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt. Langsam werden nacheinander Diethylzin (0.3 mL, 0.3 mmol, 1 M Lösung in Hexan) und Diiodmethan (24  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol) dazugetropft. Nach der Zugabe wird über einen Zeitraum von zweieinhalb Stunden auf Raumtemperatur erhöht. Dann wird die Reaktion durch die Zugabe von wässriger, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (0.3 mL) beendet. Die organische Phase wird mit *tert*-Butylmethylether (2.5 mL) verdünnt und mit Salzsäure (0.3 mL, 10%ig), dann mit Natriumsulfit-Lösung (0.3 mL) gewaschen. Anschließend wird die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 8:1) wird Cyclopropan **201** (30.4 mg, 0.058 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten.

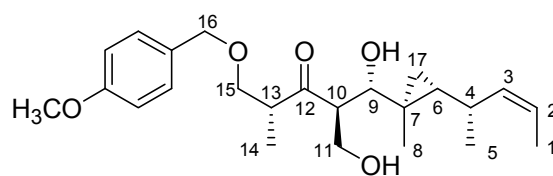
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.22 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H), 6.86 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H), 5.39-5.27 (m, H-2/3, 2H), 4.44 (d, H-16,  $^2J = 11.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.39 (d, H-16',  $^2J = 11.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.84 (dd, H-11,  $^3J = 9.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.1 \text{ Hz}$ , 1H), 3.79 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.75-3.66 (m, H-11'/15, 2H), 3.35 (dd, H-15',  $^3J = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 3.24 (m, H-10, 1H), 3.05-2.99 (m, H-13, 1H), 2.87 (d, H-9,  $^3J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 2.08-2.04 (m, H-4, 1H), 1.58 (dd, H-1,  $^3J = 6.1 \text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.4 \text{ Hz}$ , 3H), 1.13 (d, H-14,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H), 1.06 (s, H-8, 3H), 1.03 (d, H-5,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 0.84 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 9H), 0.60-0.54 (m, H-6, 1H), 0.51 (dd, H-17,  $^3J = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $^2J = 13.3 \text{ Hz}$ , 2H), -0.01 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H), -0.01 (s,  $\text{SiCH}_3$ , 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  215.9 (C-12), 159.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.3 (C-3), 130.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 121.8 (C-2), 113.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 78.5 (C-9), 73.0 (C-16), 71.5 (C-15), 62.2 (C-11), 57.8 (C-10), 55.4 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 47.1 (C-13), 32.2 (C-4), 29.6 (C-6), 26.0 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ , 3C), 24.7 (C-8), 21.5 (C-5), 18.3 (s,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 16.8 (C-7), 13.8 (C-1), 13.1 (C-17), 12.7 (C-14), -5.3 ( $\text{SiCH}_3$ ), -5.4 ( $\text{SiCH}_3$ ).

**HRMS (ESI):** berechnet für:  $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{SiNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 541.3325, gefunden: 541.3330.

### 6.9.5 Cyclopropan **196**



$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$   
[404.54]

*Tert*-Butyldimethylsilyl-Ether **201** (15 mg, 0.029 mmol) wird in Tetrahydrofuran (1.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Langsam werden Pyridin (1.5 mL, 0.018 mol) und Wasserstofffluorid\*Pyridin-Komplex (0.95 mL, 70%) hinzuge tropft. Es wird 15 Minuten bei 0 °C gerührt, dann wird durch Überführen in eine Mischung aus Essigester und pH-7 Puffer (2 mL) gestoppt. Nach fünf Minuten Rühren werden die

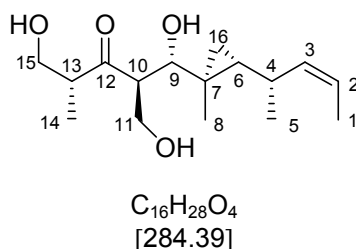
Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch Säulenchromatographie (Petrolether/Essigester 2:1) wird Cyclopropan **196** (4.6 mg, 0.011 mmol, 40%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +12.6$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.19 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 5.42-5.32 (m, H-2/3, 2H), 4.43 (d, H-16,  $^2J = 11.6$  Hz, H), 4.39 (d, H-16,  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, H-11, 2H), 3.79 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.65 (dd, H-15,  $^3J = 11.8$  Hz, 2H), 3.50 (dd, H-9,  $^2J = 8.8$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H), 3.20-3.16 (m, H-13, 1H), 3.13-3.10 (m, H-10, 1H), 3.10 (m, H-4,  $^3J = 9.6$  Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 2OH, 2H), 1.58 (dd, H-1,  $^3J = 6.1$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 3H), 1.57 (s, H-8, 3H), 1.05 (d, H-14,  $^3J = 5.8$  Hz, 3H), 1.02 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 0.79-0.72 (m, H-6, 1H), 0.52 (dd, H-17,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^2J = 13.6$  Hz, 1H), (dd, H-17',  $^3J = 7.2$  Hz,  $^2J = 12.0$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  218.8 (C-12), 159.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.1 (C-3), 129.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 121.6 (C-2), 114.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 78.7 (C-9), 73.3 (C-16), 72.7 (C-15), 61.3 (C-11), 57.8 (C-10), 55.4 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 47.6 (C-13), 32.2 (C-4), 29.5 (C-6), 24.3 (C-8), 21.4 (C-5), 16.6 (C-7), 13.2 (C-1), 13.0 (C-17), 12.5 (C-14).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 427.2460, gefunden: 427.2462.

6.9.6 Cyclopropan **197**

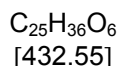
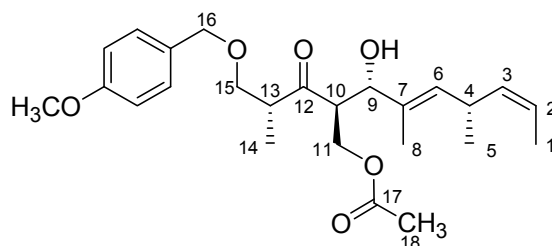
Cyclopropan **196** (13.5 mg, 0.026 mmol) wird in Methanol/Wasser (2:1, 1.5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Cerammoniumnitrat (31 mg, 0.056 mmol) wird hinzugefügt, woraufhin sich die Lösung orange färbt. Nach drei Stunden Rühren bei 0 °C wird nochmals Cerammoniumnitrat (14.3 mg, 0.026 mmol) hinzugegeben und 16 Stunden gerührt. Im Anschluss werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 3:1 → 1:1) wird Triol **197** (2 mg, 7.0 µmol, 26%) als farbloses Öl erhalten. Zusätzlich wird das Cyclopropan **197** (8 mg, 0.02 mmol, 71%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +7.6$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  5.41 (m, H-2/3, 2H), 3.88 (d, H-15,  $^3J = 5.5$  Hz, 2H), 3.80 (dd, H-11,  $^3J = 5.5$  Hz,  $^3J = 5.5$  Hz, 2H), 3.55 (brs, OH, 1H), 3.35-3.30 (m, H-9, 1H), 3.10-3.02 m (H-13/10, 2H), 1.61 (d, H-1,  $^3J = 5.1$  Hz, 3H), 2.16-2.10 (m, H-4, 1H), 1.94 (brs, OH, 1H), 1.28 (s, H-8, 3H), 1.11 (d, H-14,  $^3J = 6.1$  Hz, 3H), 1.04 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 0.94-0.85 (m, H-6, 1H), 0.79-0.73 (m, H-16, 1H), 0.52 (dd, H-16',  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  207.7 (C-12), 136.0 (C-3), 121.9 (C-2), 79.7 (C-9), 65.4 (C-15), 61.7 (C-11), 55.2 (C-13), 51.0 (C-13), 32.1 (C-4), 29.7 (C-6), 24.7 (C-8), 21.4 (C-5), 16.4 (C-7), 13.8 (C-1), 13.2 (C-17), 12.5 (C-14).

**HRMS (ESI):** berechnet für:  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 307.1885, gefunden: 307.1883.

6.9.7 Acetat **198**

Diol **194** (17.9 mg, 0.046 mmol) wird in Dichlormethan (2 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. *N,N*-Diisopropylethylamin (15  $\mu\text{L}$ , 8.82 mmol) und Acetylchlorid (3.9  $\mu\text{L}$ , 0.054  $\mu\text{mol}$ ) werden langsam hinzuge tropft. Nach einer Stunde Rühren werden nochmals Di-*iso*-propylethylamin (15  $\mu\text{L}$ , 8.82 mmol) und Acetylchlorid (3.9  $\mu\text{L}$ , 0.054  $\mu\text{mol}$ ) hinzugegeben. Nach fünf Stunden Rühren bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird die Temperatur auf  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhöht und die Reaktion 16 Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Im Anschluss wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 2:1) wodurch Acetat **198** (16.1 mg, 0.037 mmol, 80%) in Form eines farblosen Öls erhalten wird.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

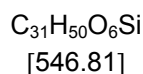
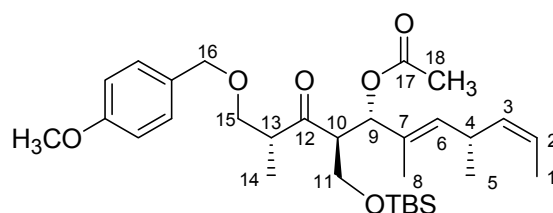
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.21 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5\text{ Hz}$ , 2H), 6.87 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5\text{ Hz}$ , 2H), 5.40-5.32 (m, H-3, 1H), 5.28 (d, H-6,  $^3J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H), 5.19 (dq, H-2,  $^3J = 10.6\text{ Hz}$ ,  $^3J = 8.8\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.44 (d, H-16,  $^2J = 11.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.42 (d, H-16',  $^2J = 11.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.19 (d, H-9,  $^3J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 4.13-3.99 (m, H-11, 2H), 3.80 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.66 (dd, H-15,  $^2J = 8.8\text{ Hz}$ ,  $^3J = 7.9\text{ Hz}$ , 1H), 3.41 (dd, H-15',  $^3J = 9.2\text{ Hz}$ ,  $^3J = 5.5\text{ Hz}$ , 1H), 3.37-3.34 (m, H-4, 1H), 3.29-3.21 (m, H-10/OH, 2H), 3.06-3.01 (m, H-13, 1H), 1.92 (s, H-18, 3H), 1.66 (d, H-8,  $^4J = 0.96\text{ Hz}$ , 3H), 1.63 (dd, H-1,  $^3J = 6.8\text{ Hz}$ ,  $^4J = 1.7\text{ Hz}$ , 3H), 1.10 (d, H-14,  $^3J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.00 (d, H-5,  $^3J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H).



**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  214.4 (C-12), 170.6 (C-17), 159.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 134.6 (C-3), 134.1 (C-6), 132.6 (C-7), 132.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 122.5 (C-2), 114.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 73.1 (C-9), 72.3 (C-16), 71.7 (C-15), 62.9 (C-11), 59.3 (C-10), 55.4 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 47.0 (C-13), 30.5 (C-4), 21.4 (C-5), 20.9 (C-18), 13.2 (C-14), 13.1 (C-1), 11.4 (C-8).

**HRMS (ESI):** berechnet für:  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 455.2410, gefunden: 455.2412.

### 6.9.8 Acetat **202**



Allylalkohol **56** (14.6 mg, 0.029 mmol) wird in Dichlormethan (1 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Tropfenweise werden Triethylamin (24  $\mu\text{L}$ , 0.17 mmol) und Acetanhydrid (8.2  $\mu\text{L}$ , 0.87 mmol) hinzugegeben. Im Anschluss erfolgt die Zugabe von 4-Dimethylaminopyridin (0.37 mg, 0.003 mmol). Nach zweieinhalb Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch die Zugabe von wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gestoppt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Im Anschluss werden die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 2:1) wodurch Acetat **202** (10.0 mg, 0.018 mmol, 62%) in Form eines farblosen Öls erhalten wird.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

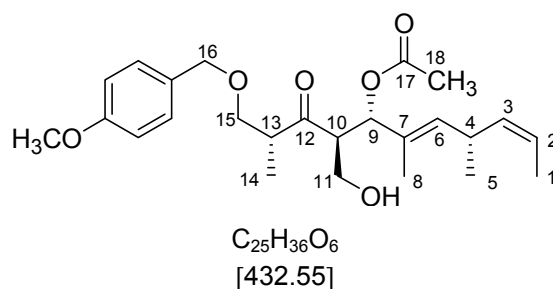
**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.24 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 5.38 (dd, H-6,  $^3J = 8.5$  Hz, 1H), 5.30 (ddq, H-3,  $^3J = 13.7$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz,

$^4J = 2.0$  Hz, 1H), 5.22 (d, H-9,  $^3J = 10.2$  Hz, 1H), 5.19 (ddq, H-2,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H), 4.44 (d, H-16,  $^2J = 11.3$  Hz, 1H), 4.40 (d, H-16',  $^3J = 11.6$  Hz, 1H), 3.8 (s, ArOCH<sub>3</sub>, 3H), 3.70 (dd, H-11,  $^2J = 9.2$  Hz,  $^3J = 5.12$  Hz, 1H), 3.61 (dd, H-15,  $^2J = 9.1$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H), 3.42 (dd, H-11',  $^2J = 9.9$  Hz,  $^3J = 4.8$  Hz, 1H), 3.35-3.28 (m, H-4/10/15', 3H), 2.98-2.92 (m, H-13, 1H), 1.91 (s, H-18, 3H), 1.83 (s, H-8, 3H), 1.14 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.63 (d, H-8,  $^3J = 1.0$  Hz, 3H), 1.60 (dd, H-1,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.00 (d, H-14,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 0.83 (s, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), -0.04 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H), 0.05 (s, SiCH<sub>3</sub>, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = \text{ppm}$  212.9 (C-12), 169.2 (C-17), 159.3 (C<sub>ar</sub>), 136.2 (C-3), 134.7 (C-6), 130.6 (C-7), 129.4 (C<sub>ar</sub>), 128.8 (C<sub>ar</sub>, 2C), 122.2 (C-2), 114.0 (C<sub>ar</sub>, 2C), 78.1 (C-9), 73.0 (C-16), 70.5 (C-15), 62.8 (C-11), 55.4 (ArOCH<sub>3</sub>), 54.3 (C-10), 48.3 (C-13), 30.6 (C-4), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3C), 21.2 (C-5), 21.1 (C-18), 18.4 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 13.5 (C-14), 13.1 (C-1), 11.6 (C-8), -5.5 (SiCH<sub>3</sub>), -5.7 (SiCH<sub>3</sub>).

**HRMS (ESI):** berechnet für: C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub>Si Na [M+Na]<sup>+</sup>: 569.8004, gefunden: 569.8001.

### 6.9.9 Acetat **199**



*Tert*-Butyldimethylsilyl-Ether **202** (4.5 mg, 8.2  $\mu\text{mol}$ ) wird in einem Gemisch aus Acetonitril und Wasser (0.5 mL, 1.5:1) gelöst. Bei Raumtemperatur erfolgt die Zugabe von Cerammoniumnitrat (9.2 mg, 0.016 mmol). Nach drei Stunden wird die Reaktion durch die Zugabe wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 1 mL) extrahiert. Im Anschluss werden die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die

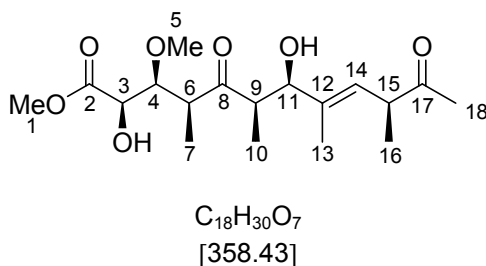
Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Petrolether/Essigester 2:1) wodurch Acetat **199** (4.0 mg, 9.2  $\mu\text{mol}$ , 89%) in Form eines farblosen Öls erhalten wird.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.9$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.18 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.5$  Hz, 2H), 5.45 (d, H-6,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H), 5.35 (d, H-9,  $^3J = 10.5$  Hz, 1H), 5.31 (ddq, H-3,  $^3J = 13.3$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz,  $^3J = 4.4$  Hz, 1H), 5.16, (ddq, H-2,  $^3J = 10.6$  Hz,  $^3J = 8.8$  Hz,  $^3J = 1.7$  Hz, 1H), 4.41 (d, H-16,  $^4J = 11.6$  Hz, 1H), 4.37 (d, H-16',  $^2J = 11.6$  Hz, 1H), 3.80 (s,  $\text{ArOCH}_3$ , 3H), 3.62 (dd, H-15,  $^2J = 12.0$  Hz,  $^3J = 6.5$  Hz, 1H), 3.51 (dd, H-11,  $^2J = 11.6$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H), 3.47 (dd, H-11',  $^2J = 8.8$  Hz,  $^3J = 4.1$  Hz, 1H), 3.38-3.29 (m, H-10/15', 2H), 3.17-3.12 (m, H-4, 1H), 2.83-2.79 (m, H-13, 1H), 1.93 (s, H-18, 3H), 1.63 (d, H-8,  $^4J = 0.9$  Hz, 3H), 1.62 (dd, H-1,  $^3J = 6.8$  Hz,  $^4J = 1.7$  Hz, 3H), 1.01 (d, H-5,  $^3J = 6.8$  Hz, 3H), 1.00 (d, H-14,  $^3J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  215.4 (C-12), 169.2 (C-17), 160.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.9 (C-3), 134.5 (C-6), 129.6 (C-7), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 122.4 (C-2), 114.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 78.0 (C-9), 73.5 (C-16), 72.8 (C-15), 62.1 (C-11), 56.4 (C-10), 55.4 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 48.2 (C-13), 30.6 (C-4), 21.2 (C-5), 21.2 (C-18), 13.1 (C-14), 12.7 (C-1), 11.6 (C-8).

**HRMS (ESI):** berechnet für:  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 455.5395, gefunden: 455.5397.

**6.9.10 Diketon 200**

Disilyl-Ether **203** (3.0 mg, 5.1  $\mu$ mol) wird in einem Eppendorff-Gefäß in einem Gemisch von Dichlormethan/Acetonitril (1.2 mL, 1:1) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden Triethylamin (0.59 mL, 7.9 mmol) und vorgekühlter Wasserstofffluorid-Triethylamin Komplex (0.54 mL, 97%ig) zu dem Edukt **203** getropft. Nach der Zugabe wird langsam auf Raumtemperatur erhöht. Im Anschluss wird 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe (Gasentwicklung!) von wässriger, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gestoppt. Danach werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/Essigester 4:1  $\rightarrow$  2:1) wird Diketon **200** (1.5 mg, 4.1  $\mu$ mol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +1.3$  ( $c = 0.3$ , CHCl<sub>3</sub>).

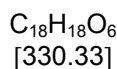
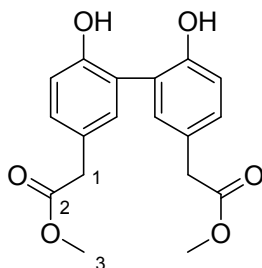
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  5.50 (d, H-14,  $^3J = 9.6$  Hz, 1H), 4.12 (dd, H-3,  $^3J = 14.3$  Hz,  $^3J = 7.2$  Hz, 1H), 3.94 (dd, H-11,  $^3J = 8.1$  Hz,  $^3J = 7.3$  Hz, 1H), 3.83 (s, H-1, 3H), 3.80 (s, H-5, 3H), 3.78 (dd, H-4,  $^3J = 7.2$  Hz,  $^3J = 8.8$  Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, H-15, 1H), 3.01-2.94 (m, H-6, 1H), 2.28-2.20 (m, H-9, 1H), 2.11 (s, H-18, 3H), 1.66 (s, H-13, 3H), 1.25 (d, H-16,  $^3J = 5.8$  Hz, 3H), 1.19-1.14 (m, H10/7, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = ppm$  213.4 (C-8), 206.3 (C-17), 171.2 (C-2), 139.0 (C-12), 123.4 (C-14), 74.6 (C-3), 74.5 (C-11), 73.8 (C-4), 52.6 (C-5), 51.9 (C-1), 47.1 (C-9), 45.3 (C-15), 42.4 (C-6), 23.9 (C-18), 13.1 (C-16), 8.6 (C-13), 7.7 (C-10), 7.0 (C-7).

**HRMS (ESI):** berechnet für: C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>7</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 381.1889, gefunden: 381.1887.

## 6.10. Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.2

### 6.10.1 Bisphenyl **36**



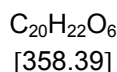
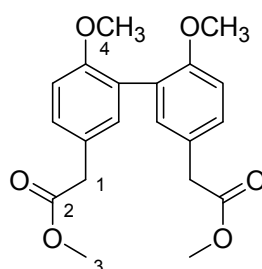
Silicagel (16.3 g) wird zu einer Lösung von Eisentrichlorid Hexahydrat (7.92 g, 60.29 mmol) in Diethylether (200 mL) und Methanol (22.5 mL) gegeben und stark gerührt. Die Lösungsmittel werden danach unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein gelber Feststoff zurück bleibt. Dieser Feststoff wird 18 Stunden bei 55 °C im Vakuum (1.5 mbar) erhitzt. Hydroxyphenylelessigsäuremethylester **204** (1.85 g, 3.43 mmol) wird in Dichlormethan (200 mL) gelöst. Dann wird der vorher erhaltene, gelb-grüne Feststoff (21 g) zu der Lösung von **204** in Dichlormethan hinzugegeben. Nach gründlicher Durchmischung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, wobei ein schwarzer Feststoff zurückbleibt, der bei 60 °C im Vakuum (1.5 mbar) 60 Stunden lang erhitzt wird. Der dunkle Feststoff wird in Methanol (230 mL) gelöst und über Celite® filtriert. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der dunkle Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. Hierbei wird zunächst eine Vorsäule (Petrolether/Essigester 1:1) durchgeführt. Danach wird erneut chromatographiert (Petrolether/Essigester 2:1). Bisphenyl **36** (0.75 g, 2.27 mmol, 66%) wird als glasartig, erstarrender Feststoff erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = ppm 7.12–7.26 (m, H<sub>ar</sub>, 4H), 6.95 (m, H<sub>ar</sub>, 2H), 5.83 (brs, OH, 2H), 3.70 (s, H-3, 6H), 3.60 (s, H-1, 4H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  173.0 (C-2, 2C), 153.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OH}$ , 2C), 132.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 130.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 126.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 124.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 117.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 52.4 (C-3, 2C), 40.3 (C-1, 2C).

**HRMS (ESI)** berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 353.1003, gefunden 353.1001.

### 6.10.2 Bisphenyl 37



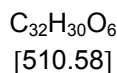
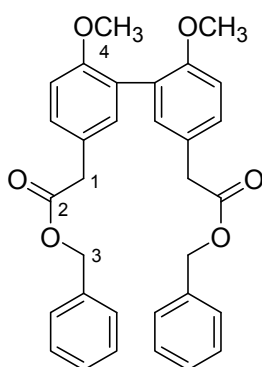
Bisphenyl **36** (0.75 g, 2.25 mmol) wird in Dimethylformamid (7 mL) gelöst und bei Raumtemperatur Kaliumcarbonat (0.69 g, 4.88 mmol) hinzugegeben. Die Temperatur wird eine Stunde lang auf 50 °C erhöht. Dann wird wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und Methyljodid (0.314 mL, 5.32 mmol) in Dimethylformamid (0.7 mL) zu der Reaktionslösung getropft. Nach dieser Zugabe wird wieder auf 50 °C erhöht. Nach 5 Stunden wird auf Raumtemperatur gekühlt und die Reaktion mit dest. Wasser (80 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 18 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zwei Stunden lang mit Natronlauge (10%ig, 16.3 mL) intensiv gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser (2 x 12 mL) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Petrolether/Essigester 2:1) wird **37** (0.73 g, 2.0 mmol, 90%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.25 (s,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 7.15 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 2.4$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 8.2$  Hz, 2H), 3.76 (s, H-4, 6H), 3.70 (s, H-3, 6H), 3.59 (s, H-1, 4H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  172.3 (C-2, 2C), 156.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OH}$ , 2C), 132.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 127.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 125.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 111.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 55.8 (C-4, 2C), 51.9 (C-3, 2C), 40.3 (C-1, 2C).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 381.1416 gefunden 381.1314.

### 6.10.3 Bisphenyl 38



Methylester **37** (0.133 g, 0.39 mmol) wird in Tetrahydrofuran/Wasser (8.7 mL, 1:1) gelöst. Dann wird Lithiumhydroxid Monohydrat (27.9 mg, 117.2 mmol) hinzugefügt, woraufhin sich die klare Lösung trübt. Die Reaktion wird eineinhalb Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Reaktion mit verdünnter Salzsäure (6.6 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 13 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Säure **215** kann direkt in der folgenden Veresterung eingesetzt werden. Hierzu wird Säure **215** (ca. 0.39 mmol) in Aceton (27 mL) gelöst. Dann werden Benzylbromid (103.7  $\mu\text{L}$ , 0.79 mmol) und Kaliumcarbonat (110.4 mg, 0.79 mmol) zugegeben. Die Temperatur wird zwei Stunden auf Rückfluss erhöht. Nach dieser Zeit wird die Reaktion durch die Zugabe von dest. Wasser (13 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und

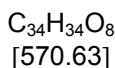
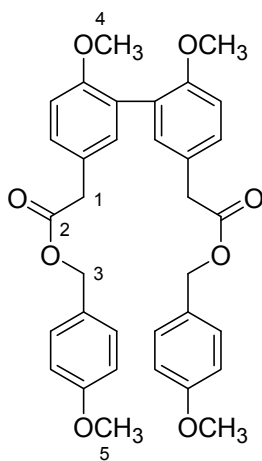
das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Essigester 2:1) erhält man Bisphenyl **38** (70.5 mg, 0.14 mmol, 35%) als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.32 (m,  $\text{H}_{\text{ar-Bn}}$ , 10H), 7.26 ( $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 7.14 (s,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.92 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J = 7.9$  Hz, 2H), 5.13 (s, H-3, 4H), 3.74 (s, H-4, 6H), 3.63 (s, H-1, 4H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  171.7 (C-2, 2C), 156.2 ( $\text{C}_{\text{ar-OH}}$ , 2C), 135.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 128.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 128.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 128.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 127.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 125.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 111.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 66.5 (C-3, 2C), 55.8 (C-4, 2C), 40.5 (C-1, 2C).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_6 \text{ Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 533.1942, gefunden 533.1940.

#### 6.10.4 Bisphenyl **216**



Methylester **37** (0.016 g, 0.03 mmol) wird in Tetrahydrofuran/Wasser (1.0 mL, 1:1) gelöst. Dann wird Lithiumhydroxid Monohydrat (3.4 mg, 14.1 mmol) hinzugefügt, worauf sich die klare Lösung trübt. Die Reaktion wird eineinhalb Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird die Reaktion mit verdünnter Salzsäure



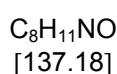
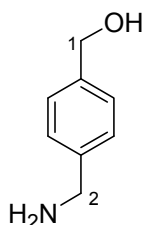
(0.8 mL) beendet. Dann werden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Essigester (3 x 1.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Die Säure **215** kann direkt in der folgenden Veresterung eingesetzt werden. Hierzu wird Säure **215** (ca. 0.03 mmol) in Aceton (3 mL) gelöst. Dann werden *para*-Methoxybenzylbromid (12.5  $\mu$ L, 0.08 mmol) und Kaliumcarbonat (13.3 mg, 0.1 mmol) hinzugegeben. Die Temperatur wird zwei Stunden lang auf Rückfluss erhöht. Dann wird die Reaktion durch die Zugabe von dest. Wasser beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 1.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Essigester 2:1) erhält man Bisphenyl **216** (13 mg, 0.02 mmol, 75%) als farbloses Öl.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  7.35-7.41 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 7.26 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 2H), 6.98-7.05 (m,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 6H), 5.19 (s, H-3, 4H), 3.93 (s,  $\text{OCH}_3$ , 6H), 3.88 (s,  $\text{OCH}_3$ , 6H), 3.74 (s, H-1, 4H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  171.9 (C-2, 2C), 159.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$ , 2C), 156.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-OCH}_3$ , 2C), 132.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 130.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 129.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 128.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 127.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 125.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 114.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 111.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 66.5 (C-3, 2C) 55.9 (C-4, 2C), 55.4 (C-5, 2C), 40.6 (C-1, 2C).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_8 \text{ Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 593.2151, gefunden 593.2150.

## 6.11 Versuchsbeschreibungen zu Kapitel 4.3

6.11.1 Amin **220**<sup>[83]</sup>

Lithiumaluminiumhydrid (0.117 g, 3.10 mmol) wird in Tetrahydrofuran (8 mL) gelöst. Es wird langsam *para*-Cyanobenzoesäuremethylester (**222**) (0.10 g, 0.62 mmol) in Tetrahydrofuran (2 mL) zugetropft. Die Reaktion wird unter Rückfluss gerührt. Nach drei Stunden wird wieder auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion durch die Zugabe von dest. Wasser (3 mL) beendet, wobei die Reaktionslösung mittels eines Eisbades gekühlt wird. Dann werden unter Eiskühlung Natriumhydroxid-Lösung (0.6 mL, 15%ig) und Wasser (4 mL) hinzugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Hierbei wird die grünliche Lösung milchig weiß. Dann werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **220** (0.083 g, 0.61 mmol, 98%) ist ein weißer, spektroskopisch reiner Feststoff und kann ohne weitere säulenchromatographische Reinigung in der folgenden Peptidkupplung eingesetzt werden.

**Smp.:** 113 °C.

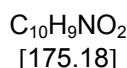
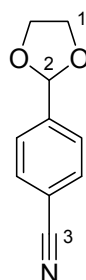
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = ppm 7.33 (m, H<sub>ar</sub>, 4H), 4.69 (s, 2H), 3.88 (s, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = ppm 142.9 (C<sub>ar</sub>), 139.6 (C<sub>ar</sub>), 127.5 (C<sub>ar</sub>), 127.4 (C<sub>ar</sub>), 65.3 (C-1), 46.4 (C-2).

**HRMS (EI)** berechnet für  $C_8H_{11}NO$   $[M]^+$ : 137.0841, gefunden: 137.0810.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>[83]</sup>

### 6.11.2 Acetal **224**<sup>[96]</sup>



*Para*-Cyanobenzaldehyd (**223**, 0.5 g, 3.82 mmol) wird in Toluol (20 mL) gelöst. Es wird eine Spatelspitze *para*-Toluolsulfonsäure hinzugefügt. Nachdem fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt wird, wird Ethylenglycol (0.85 mL, 15.25 mmol) hinzuge tropft. Die Reaktionsapparatur wird mit einem Wasserabscheider und Rückflusskühler bestückt und die Temperatur auf Rückfluss erhöht. Nach drei Stunden wird die Reaktion bei Raumtemperatur mit wässriger, gesättigter Natriumcarbonat-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 10 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Acetal **224** (0.66 g, 3.82 mmol, quantitative Ausbeute), wird als farbloses Öl erhalten.

**Smp.:** 45 °C

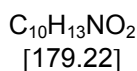
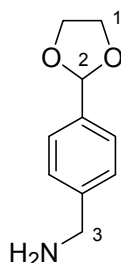
**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = ppm 7.68 (d,  $H_{ar}$ ,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d,  $H_{ar}$ ,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2H), 5.85 (s, H-2, 1H), 4.02–4.14 (m, H-1, 4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 143.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 132.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 127.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 118.6 (C-3), 112.9 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 102.4 (C-2), 65.5 (C-1, 2C).

**MS (EI):**  $m/z$  (%) = 175 (15) [ $\text{M}^+$ ], 174 (27), 148 (41), 130 (100), 102 (38).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[96]</sup>

### 6.11.3 Amin **221**



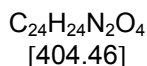
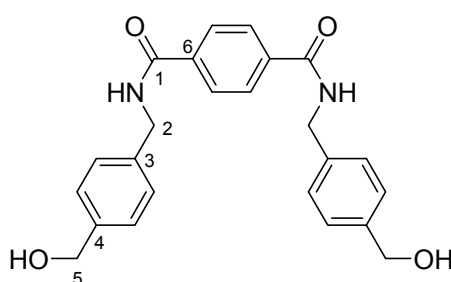
Lithiumaluminiumhydrid (0.377 g, 9.94 mmol) wird in Tetrahydrofuran (5 mL) suspensiert. Es wird langsam bei Raumtemperatur das Nitril **224** (0.58 g, 3.31 mmol) in Tetrahydrofuran (1.5 mL) hinzutropft (Suspension nimmt eine grünliche Färbung an!). Danach wird die Reaktion zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Temperatur wird auf Raumtemperatur abgekühlt und 30 Minuten gerührt. Es wird auf 0 °C gekühlt und die Reaktion tropfenweise mit Wasser (9.6 mL) beendet. Natronlauge (10%ig, 2.56 mL) und Wasser (12.8 mL) werden hinzugegeben. Nach 30 Minuten Rühren wird auf Raumtemperatur erhöht. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 7 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Amin **221** (0.59 g, 3.30 mmol, 100%) wird in Form eines farblosen Öls erhalten.

**$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = ppm 7.45 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.33, (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $^3J$  = 7.9 Hz, 2 H), 5.81 (s, H-2, 1H), 3.99 – 4.15 (m, H-1, 4H), 3.88 (s, H-3, 2H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = \text{ppm}$  144.5 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 136.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 126.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 103.8 (C-2), 65.4 (C-1, 2C), 46.4 (C-3).

**HRMS (EI):** berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_2$   $[\text{M}]^+$ : 179.0946, gefunden: 179.0947.

#### 6.11.4 Dipeptid **217**



Amin **220** (0.027 g, 0.19 mmol) und frisch sublimierte Terephthalsäure (**219**) (0.012 g, 0.074 mmol) werden in Dichlormethan (1.3 mL) gelöst. Nacheinander werden Pyridin (30%, 0.46 mL, 5.68 mmol) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid hydrochlorid (EDC x HCl) (0.045 g, 0.233 mmol,) zugegeben. Nun wird 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Konsistenz des Reaktionsgemisches von Zeit zu Zeit ändert, ebenfalls ist der Ausfall eines leicht gelblichen Feststoffes zu verzeichnen. Nach der Reaktionszeit wird dieser Feststoff abfiltriert und mit 10%iger Natriumhydroxid-Lösung (20 mL), Wasser (20 mL) und zuletzt mit Ethanol (20 mL) gewaschen. Das Produkt wird im Vakuum getrocknet. Dipeptid **217** (0.026 g, 0.069 mmol, 93%) wird in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

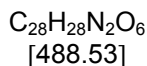
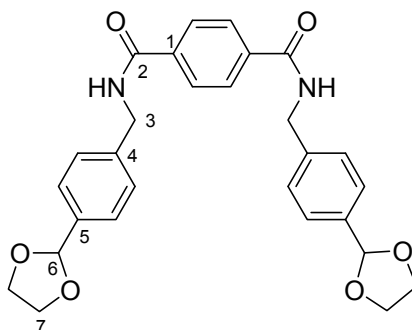
**Smp.:** 258.8 °C.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):**  $\delta = \text{ppm}$  9.13 (brs, NH, 2H), 7.96 (s,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 4H), 7.27 (s,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 8H), 4.45–4.47(m, H-2/5, 4+4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO):**  $\delta = \text{ppm}$  168.2 (C-1, 2C), 141.1 (C-3, 2C), 137.8 (C-4, 2C), 136.6 (C-6, 2C), 127.2 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 127.0 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 126.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 62.7 (C-5, 2C), 42.5 (C-2, 2C).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 427.1636, gefunden: 427.1899.

### 6.11.5 Dipeptid **218**



Amin **221** (0.05 g, 0.27 mmol) und frisch sublimierte Terephtalsäure (**219**) (0.019 g, 0.11 mmol) werden in Dichlormethan (3 mL) gelöst. Nacheinander werden Pyridin (30 Volumen%, 0.78 mL, 9.6 mmol) und dann 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC\*HCl) (0.069 g, 0.36 mmol, 3.15 eq.) zugegeben. Es wird 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Konsistenz des Reaktionsgemisches von Zeit zu Zeit ändert, ebenfalls ist der Ausfall eines weißen Feststoffes zu verzeichnen. Der Feststoff wird abfiltriert und mit 10%iger Natriumhydroxid-Lösung (30 mL), Wasser (30 mL) und mit Ethanol (30 mL) gewaschen. Im Anschluss wird das Produkt im Vakuum getrocknet. Dipeptid **218** (0.052 g, 0.106 mmol, 97%) wird als weißer Feststoff erhalten.

**Smp.:** 242.3 °C.

**$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO):**  $\delta = ppm$  9.17 (brs, NH, 2H), 7.90 (s,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , 4H), 7.37 (d,  $\text{H}_{\text{ar}}$   $^3J = 12.3$  Hz,  $^3J = 8.2$  Hz, 8H), 5.70 (s, H-6, 2H), 4.50 (d, H-3,  $^3J = 5.5$  Hz, 4H), 3.93-4.03 (m, H-7, 8H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, DMSO):**  $\delta = ppm$  165.5 (C-2, 2C), 145.5 (C-4, 2C), 140.5 (C-5, 2C), 136.7 (C-1, 2C), 136.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 2C), 127.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 127.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 126.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , 4C), 102.7 (C-6, 2C), 64.7 (C-7, 4C), 42.5 (C-3, 2C).

**HRMS (ESI):** berechnet für  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 511.1847, gefunden: 511.1845.

## 7. Literaturverzeichnis

- [1] Pahlow, M. *Das große Buch der Heilpflanzen*, Hirzel Verlag Stuttgart, gebundene Ausgabe, **2001**, 20.
- [2] Tatsuta, K.; Hosokawa, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4707.
- [3] Schwartzmann, G.; Da Rocha, A. B.; Mattei, J.; Lopes, R. *Expert. Opin. Invest. Drugs* **2003**, *12*, 1367.
- [4] Procksch, P.; Edrada-Ebel, R. A.; Ebel, R. *Biolog. unserer Zeit* **2006**, *36*, 150.
- [5] Campbell, N. A., *Biologie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1. korrigierter Nachdruck, Berlin **1998**, 649.
- [6] Jaeckle, W. B. *Bio. Bull.* **1995**, 159.
- [7] Yaffee, H. S.; Stargardter, R. F. *Arch. Dermatol.* **1963**, *87*, 601.
- [8] *Tedania Ignis*, Copyright by Robert Fenner.
- [9] a) Schmitz, F. J.; Gopichand, Y.; Michaud, D. P.; Prasad, R. S.; Remaley, S. *Pure & appl. Chem.* **1981**, *53*, 853.  
b) Schmitz, F. J.; Vanderah, D. J.; Hollenbeak, K. H.; Enwall, C. E. L.; Yalamanchili, G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3941.
- [10] a) Chen, Y.S. *Bull. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1960**, *24*, 372; b) Kodaira, Y. *Agric. Bio.Chem.* **1961**, *25*, 261.
- [11] a) Grove, J. F.; Pople, M. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 815; b) Sammes, R. G. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1975**, *32*, 51.
- [12] Schmitz, F. J., Gunasekera, S. P.; Yalamanchili, G.; Hossain, M. B.; van der Helm, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7251.
- [13] Staunton, J.; Wilkinson, B. *Topics in Current Chemistry*, Vol. 195; Springer Verlag, **1998**, 49.
- [14] Fusetani, N.; Sugawara, T.; Matsunaga, S., Hirota, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4971.
- [15] Nishimura, S.; Matsunaga, S.; Yoshida, M., Hirota, H.; Fusetani, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 449.
- [16] Chevallier, C.; Bugni, T.S.; Feng, X.; Harper, M. K.; Orendt, A. M.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2510.
- [17] Meragelman, T. L.; Willis, R. H.; Woldemichael, G. M.; Heaton, A.; Murphy, P. T.; Snader, K. M.; Newman, D. J.; van Soest, R.; Boyd, M. R.; Cardellina, J. H.; McKee T. C. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1133.
- [18] Nishimura, S.; Matsunaga, S.; Yoshida, S.; Nakao, Y.; Hirota, H.; Fusetani, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 455.
- [19] Pavan, M.; Bo, G. *Physiologia Comparata et Oecologia* **1953**, *3*, 307-12.



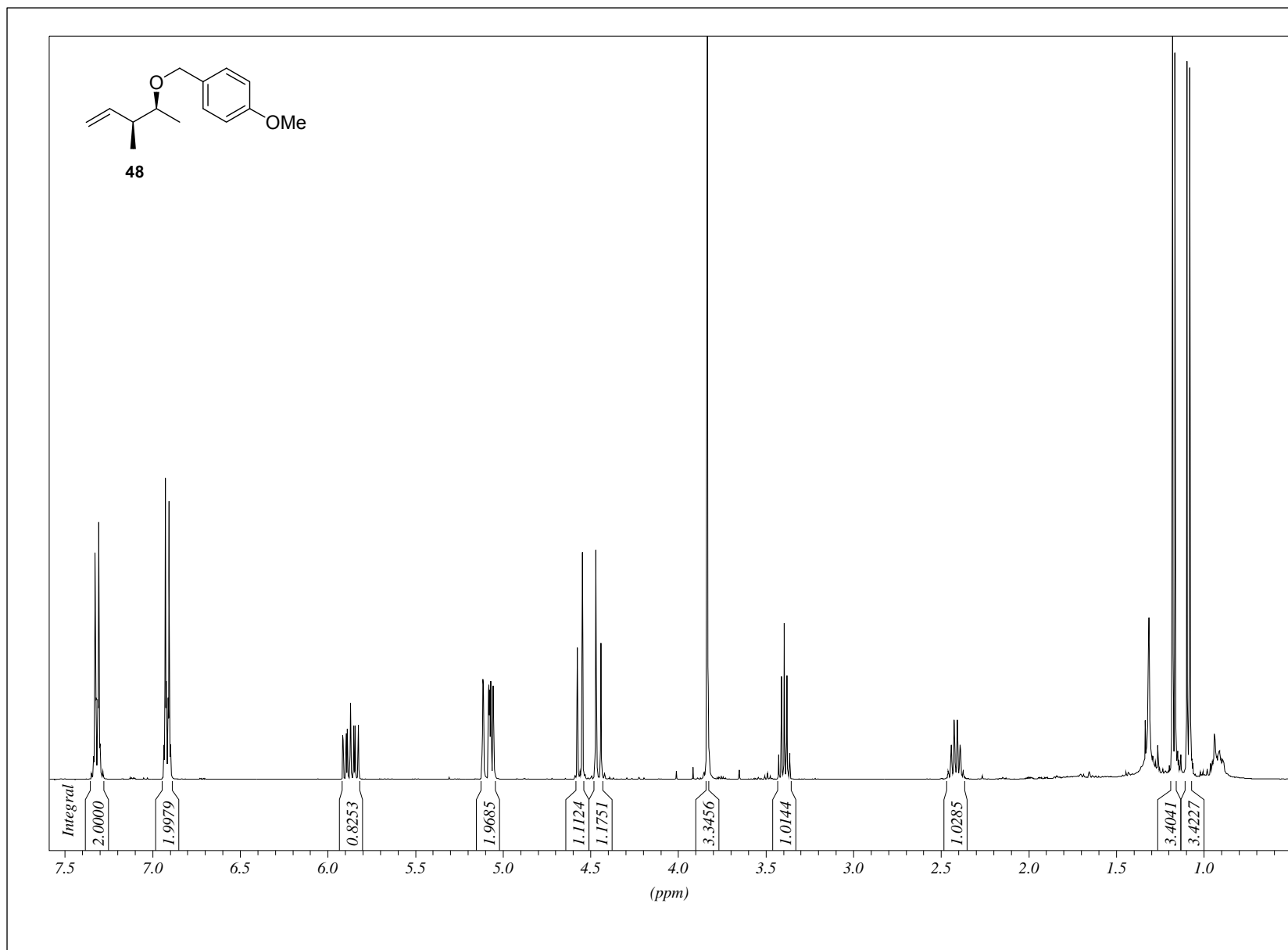
- [20] Schroeder, S. J.; Blaha, G.; Tirado-Rives, J.; Steitz, Th. A., Moore, P. B. *J. Mol. Biol.* **2007**, 367, 1471.
- [21] a) Rinehart, K. L.; Tachibana, K. *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 344; b) Rinehart, K. L., Cheng, J.-F.; Lee, J.-S. "Cytotoxic metabolites from *Myriapora truncata*" 5514708, 19960507, 1996.  
c) Cheng, J.-F., Lee, J.-S., Sakai, R., Jares-Erijman, E. A., Silva, M. V.; Rinehart, K. L. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 332.
- [22] Fleming, K. N.; Taylor, R. E. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1760.
- [23] Perez, M.; del Pozo, C.; Reyes, F.; Rodriguez, A.; Francesch, A.; Echavarren, A. M.; Cuevas, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1724.
- [24] Roy, M. Dissertation, University of Notre Dame, Indiana, **2008**.
- [25] Sasse F.; Steinmetz H.; Höfle G.; Reichenbach H. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 21.
- [26] Nicolas, L. Dissertation, University of Notre Dame, Indiana, in Arbeit.
- [27] Müller-Ertel, W. *Biochemie- Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Spektrum Verlag Heidelberg, korrigierter Nachdruck 2009 der 1. Auflage, **2009**, 151.
- [28] Vorlesung der Fakultät für Biologie der Universität Miami, Sommersemester 2009.
- [29] Schmidt, R.F. und Thews, G. *Physiologie des Menschen* **1981** Springer Verlag, Berlin.
- [30] Chaparro-Olaya, J.; Dluzewski A. R.; Margos, G.; Wasserman M. M.; Mitchell, G. H.; Bannister, Lawrence H.; Pinder, J. C. *Eur. JOC. Protistology*, **2003**, 39, 423.
- [31] Erfindungsmeldung Preller, M., Manstein, D.; Kalesse, M.; Díaz Gómez, N. C. *Rationale Entwicklung von Leitstrukturen zur allosterischen Hemmung von parasitären Myosinen mit potentiellm Einsatz im Indikationsgebiet Malaria*.
- [32] a) Ehrlich, G.; Haßfeld, J.; Eggert, U.; Kalesse, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14038; b) Ehrlich, G.; Haßfeld, J.; Eggert, U.; Kalesse, M., *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2232.
- [33] Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1.
- [34] Kalesse, M.; Haßfeld, J.; Eggert, U. *Synthesis* **2005**, 1183.
- [35] Haßfeld, J. Dissertation, Universität Hannover, **2005**.
- [36] eine Übersicht über die vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion ist gegeben in: Kalesse, M. *Topics in Current Chemistry*, Vol. 244; Mulzer, J. H.; Hrsg. Springer Verlag, **2004**, 43.
- [37] Brown, H. C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 293.
- [38] Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M., Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2768.
- [39] Evans, D. A.; Ratz, A. M.; Huff, B. E.; Sheppard, G. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3461.
- [40] Ehrlich, G.; Kalesse, M. *Synlett* **2005**, 655.

- [41] a) Paterson, I.; Lister, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 585-588; b) Paterson, I. *Chemistry and Industry (London)* **1988**, 390-394.
- [42] Leonard, N. J., Neelima *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7833.
- [43] a) Smith III., A. B., Adams, C. M.; Barbosa, S. A. L.; Degnan, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 350; b) Smith III., A. B., Adams, C. M.; Barbosa, S. A. L.; Degnan, P. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 12042.
- [44] Julian, L. D.; Newcom, J. S.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6186.
- [45] Lee, D.; Smith III., A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10957.
- [46] Dunetz, J. R.; Julian, L. D.; Newcom, J. S.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16407.
- [47] Evans, D. A. *Aldrichimica Acta*, **1982**, 15, 23.
- [48] Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Ando, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6348.
- [49] Smith III., A. B.; Lodise, S. A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1249.
- [50] Evans, D. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6447.
- [51] Parikh, J. P.; Doering, W. v. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5505.
- [52] Corey, E. J.; Fuchs, P. L.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769.
- [53] Betzer, J.-F.; Delalogue, F.; Müller, B.; Pancrazi, A.; Prunet, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7768.
- [54] Hicks, D. R.; Fraser-Reid, B. *Synthesis* **1974**, 203.
- [55] Noyori R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008-2022.
- [56] Fráter, G.; Müller, U.; Günther, W. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1269.
- [57] Ein Review: Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org React.* **1996**, 48, 1.
- [58] Brown, H. C.; Jadhav, P. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2092.
- [59] Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless K.B. *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2483.
- [60] Matsushima, T.; Mori, M.; Nakajima, N.; Maeda, H., H.; Uenishi, J.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1335.
- [61] Feng, L.-C.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3223.
- [62] Okuwara, R.; Wada, M. *J. Organomet. Chem.* **1963**, 1, 81.
- [63] Mehta, G.; Kundu, U. K.; *Can. J. Chem.* **2002**, 571.
- [64] Übersicht: Davis, A. P. Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry: Stereoselective Synthesis; Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds; Thieme Verlag Stuttgart, **1996**, Workbench Edition E21, 7, 3988.
- [65] Ehrlich, G. Dissertation, Universität Hannover, **2007**.

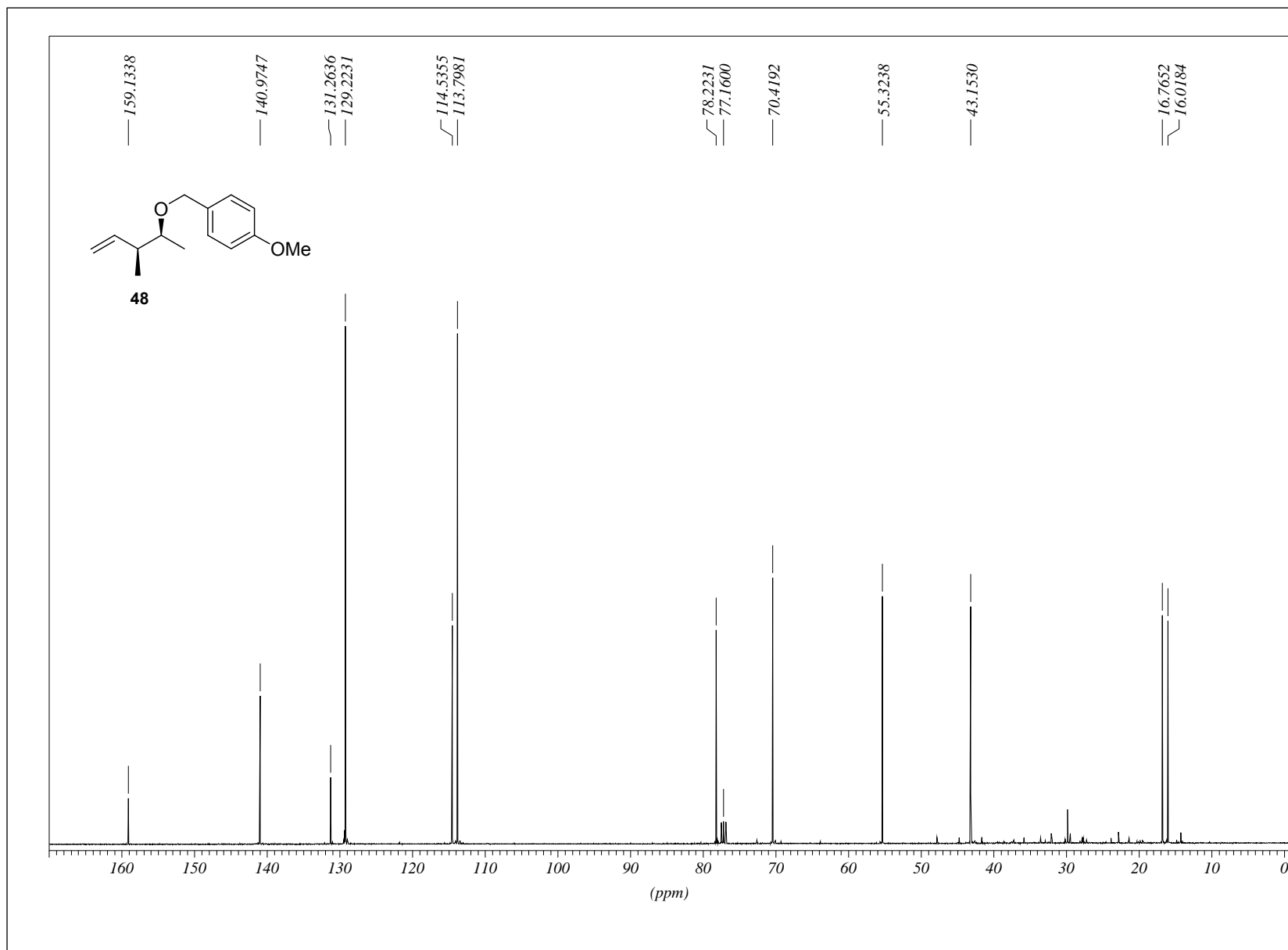
- [66] a) Rychnovsky, S. D.; Skality, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31,945; b) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511, c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9.
- [67] Corey, E. J.; Hidetsura, C.; Rücker, Ch.; H. Hua, D., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455.
- [68] de la Torre, B. G.; Torres, J. L.; Bardaji, E.; Clapes, P.; Jorba, X.; Calvet, S.; Albericio, F.; Valencia, G. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1990**, 965.
- [69] Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989.
- [70] Schriftliche Nachricht von Florenz Sasse., Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig.
- [71] Simmons, H. E. Jr.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323–5324.
- [72] Drochner, D.; Hüttel, W.; Nieger, M.; Müller, M. *Angew. Chemie*, **2003**, 115, 961.
- [73] a) Fanta, P.E. *Synthesis* **1974**: 9–21; b) Ullmann, F.; Bielecki J. *Chem. Ber.***1901**, 34 2174.
- [74] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron. Lett.* **1979**, 20, 3437.
- [75] Hüttel, W. Dissertation, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, **2005**.
- [76] Kovar, K.-A.; El-Bolkiny, M. *Arch. Pharm.* **1986**, 319, 280.
- [77] McDonald, P. D.; Hamilton, G. A. *Mechanisms of Phenolic Oxidative Coupling Reactions*; in: *Oxidation in Organic Chemistry*, W. S. Trahanovsky (Ed.), Academic Press London, **1973**, 134.
- [78] Johnson, J.D.; Denuell, R.A.; Gerena, L.; Lopez-Sanchez, M.; Roncal, N. E.; Waters, N. C. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **2007**, 51, 1933.
- [79] Hegge, S.; Kudryashev, M.; Smith, A.; Frischknecht, F. *Biotech. Journal*, **2009**, May 19 (Epub).
- [80] mündliche Mitteilung Matthias Preller, Arbeitsgruppe Prof. Dr. D. Manstein, Med. H. Hannover.
- [81] schriftliche Nachricht von Atanas Patronov, Arbeitsgruppe Prof. Dr. D. Manstein, Med. H. Hannover.
- [82] American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert; *J. Am. College of Cardiology* **2003**, 42, 9.
- [83] Lee, J.; Kang, M.; Shin, M; Kim, J.-M.; Kang, S.-U.; Lim, J.-O.; Choi, H.-K.; Suh, Y.-G.; Park, H.-G.; Uhtaek, O.; Kim, H.-D.; Park, Y.-H.; Ha, H.-J.; Kim, Y.-H.; Toth, A.; Wang, Y.; Tran, R.; Pearce, L. V., Lundberg, Daniel J.; Blumberg, P. M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3116.
- [84] Hadden, M. K.; Blagg, B. S. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 5063.
- [85] Crestey, F.; Lebargy, C.; Lasne, M.-C.; Perrio, C., *Synthesis*, **2007**, 3406.

- [86] Hergestellt unter Modifikation einer Vorschrift von Walkup, R.D.; Kahl, J. D.; Kane, R. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9113, die zum Teil fehlerhaft ist.
- [87] Bestmann, H.-J.; Hartung, H. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1198.
- [88] Paterson, I.; Temal-Laib, T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2473.
- [89] Chaudhari, S. S.; Akamanchi, K. G. *Synlett* **1999**, 11, 1763.
- [90] Khauyari, A. S.; Kapur, M.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5833.
- [91] a) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6757; b) Merlo, A. A.; Fernandes, M. S. *Synth. Comm.* **2003**, 33, 1167.
- [92] a) Pohlmann, J. L.W.; Brinckman; F. E. *Zeitschrift für Naturforschung*, **1965**, 20b, 5; b) Massey, A. G.; Park, A. J. *J. Organomet. Chem.*, **1964**, 2, 245.
- [93] Okawara, R.; Wada, M. *J. Organomet. Chem.* **1963**, 1, 81.
- [94] a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. :*J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537; b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155; c) Speicher A.; Bomm, V.; Eicher, T. *J. prakt. Chem* **1996**, 588; d) Wakabayashi, T.; Mori, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem.* **2001**, 123, 1372.
- [95] Brown, H.C.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 293.
- [96] Crestey, F.; Lebargy, C.; Lasne, M.-C.; Perrio, C., *Synthesis*, **2007**, 3406.

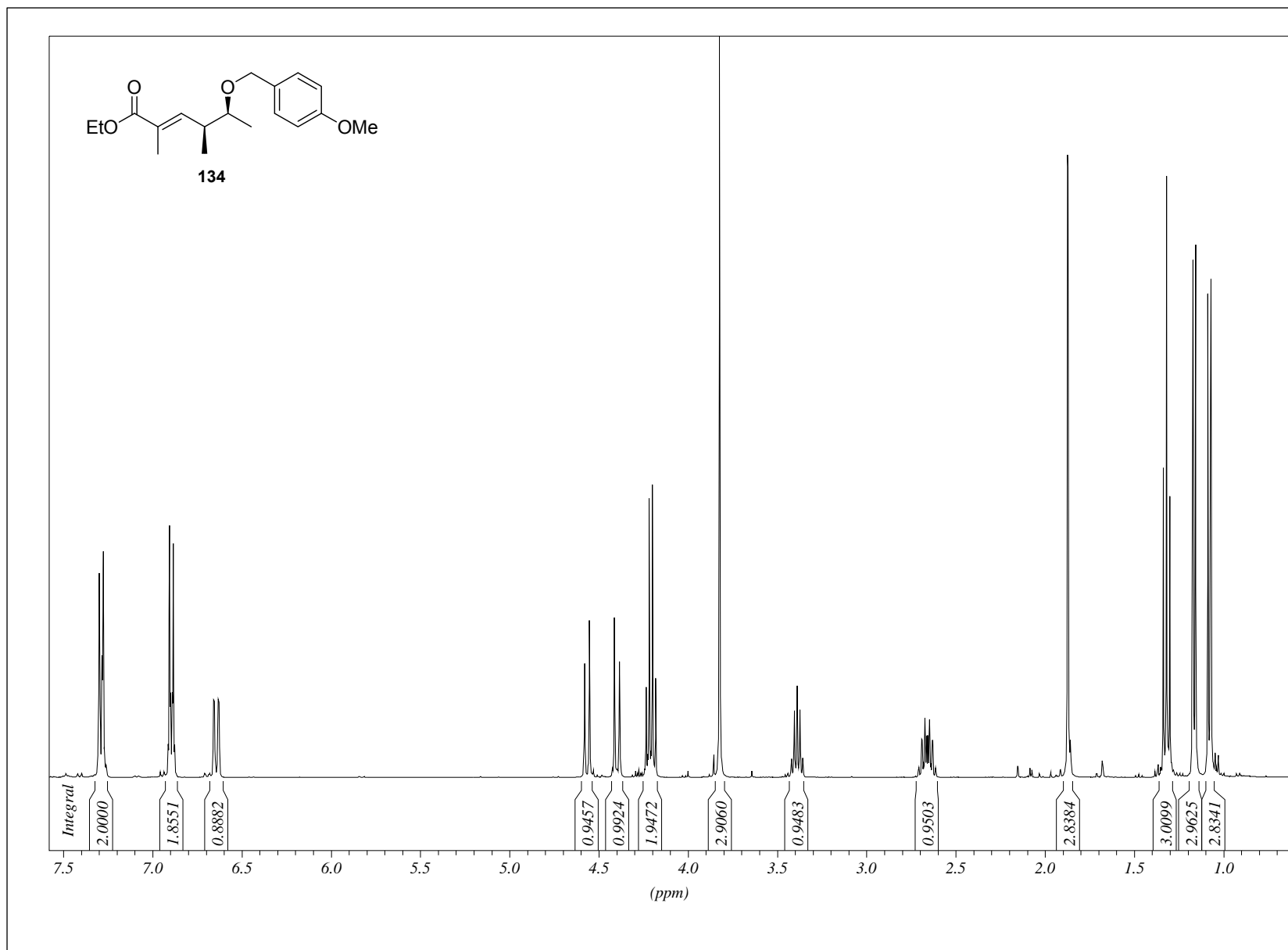
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



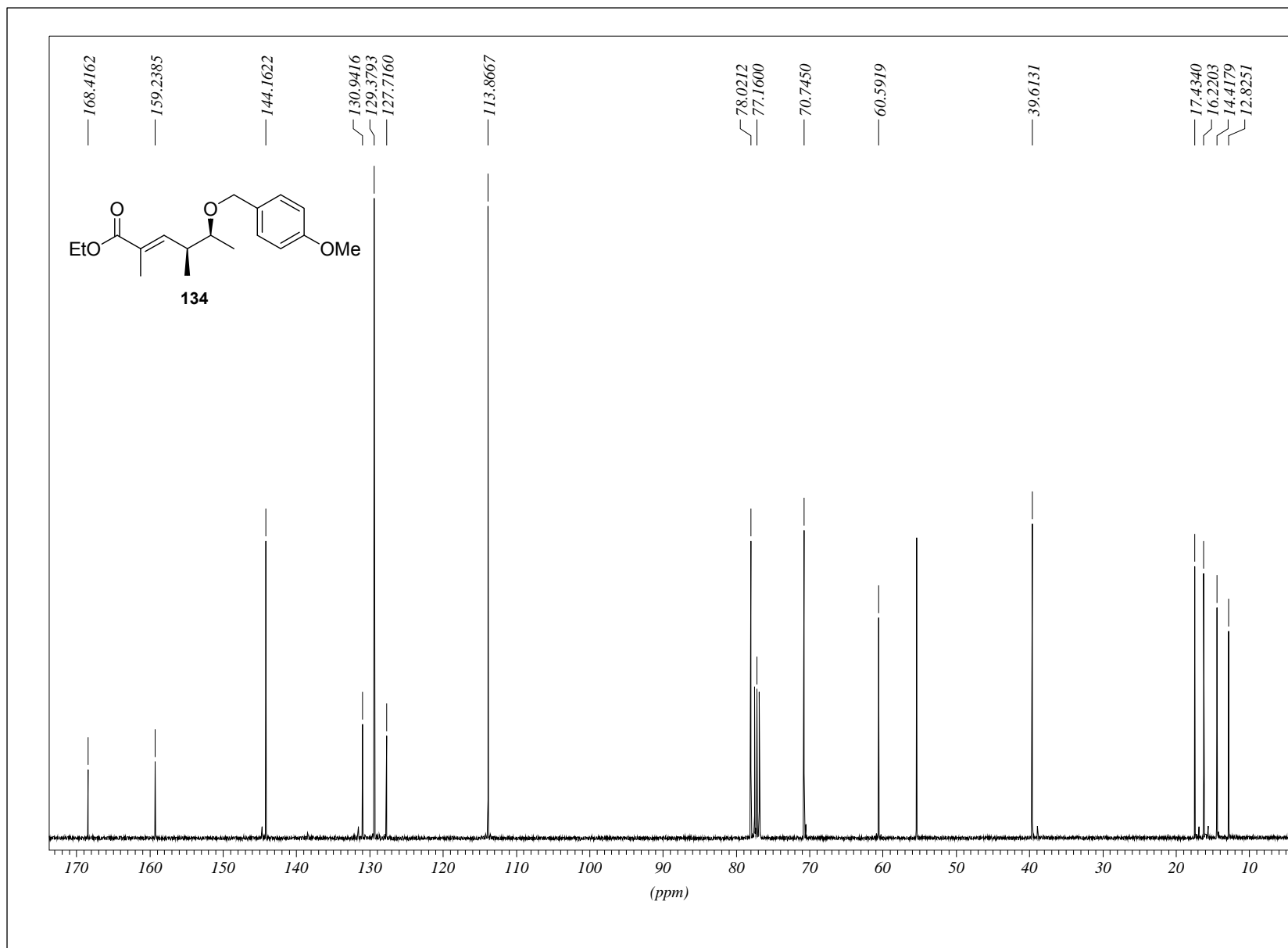
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2

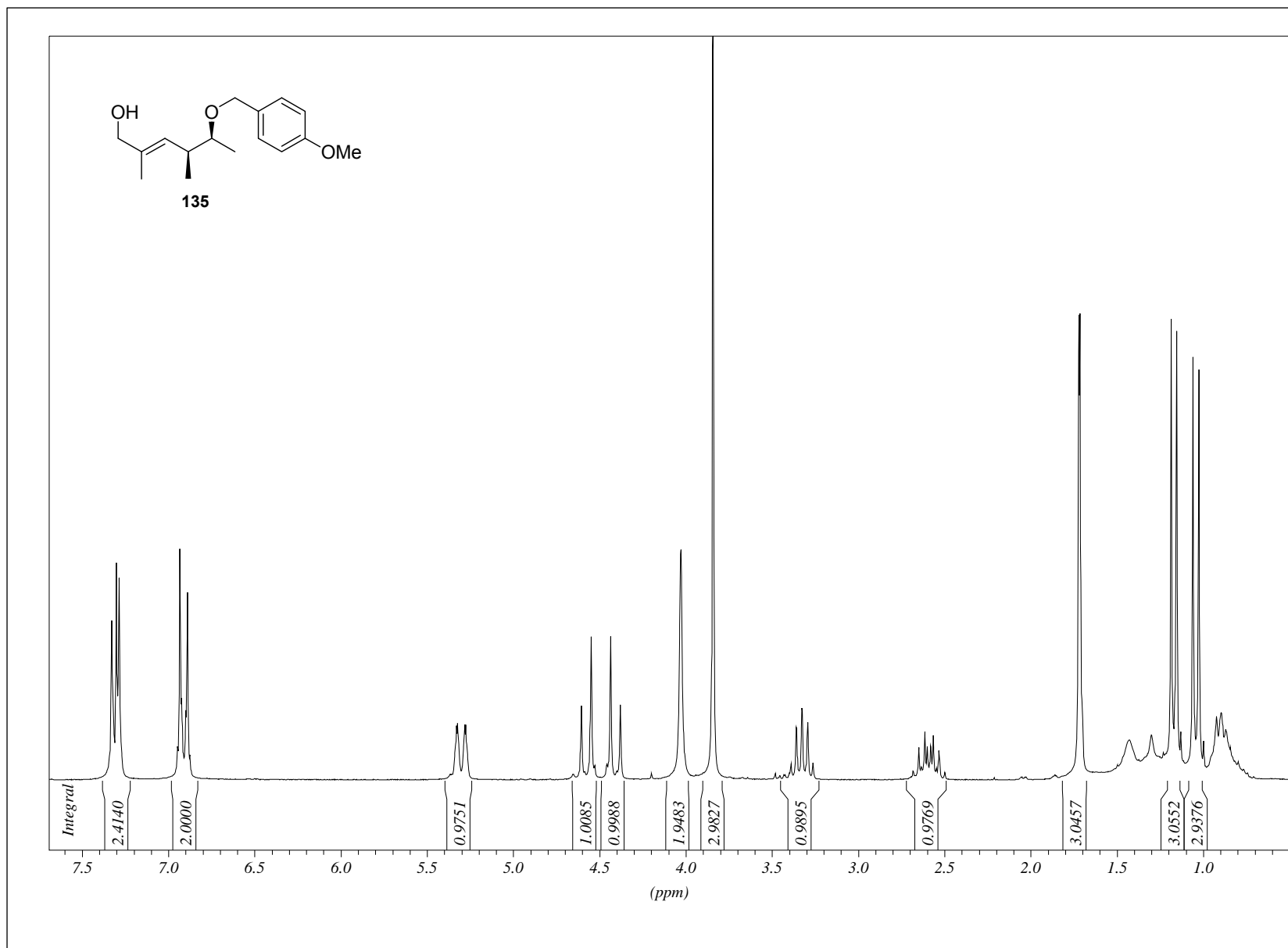


# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2

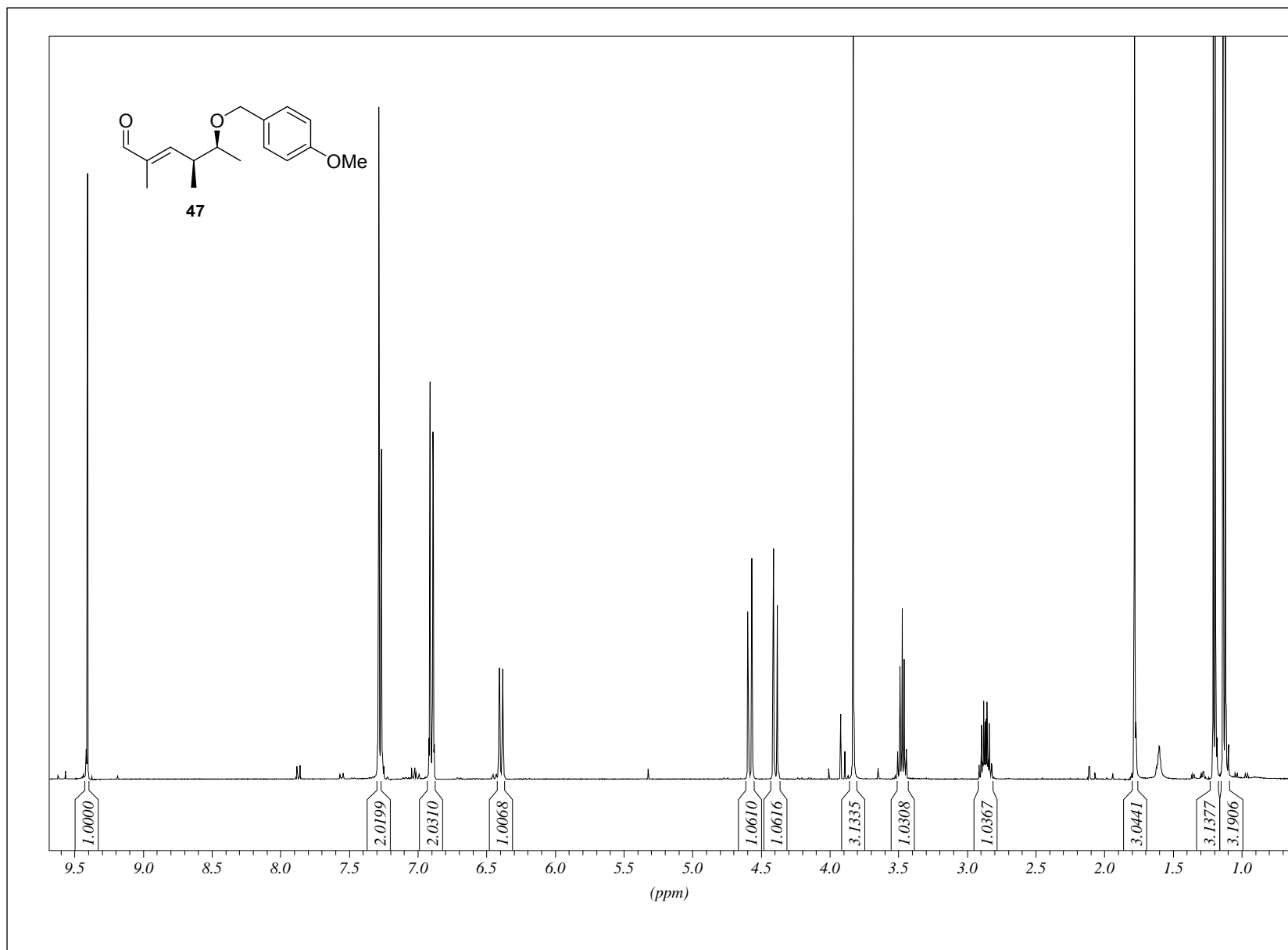




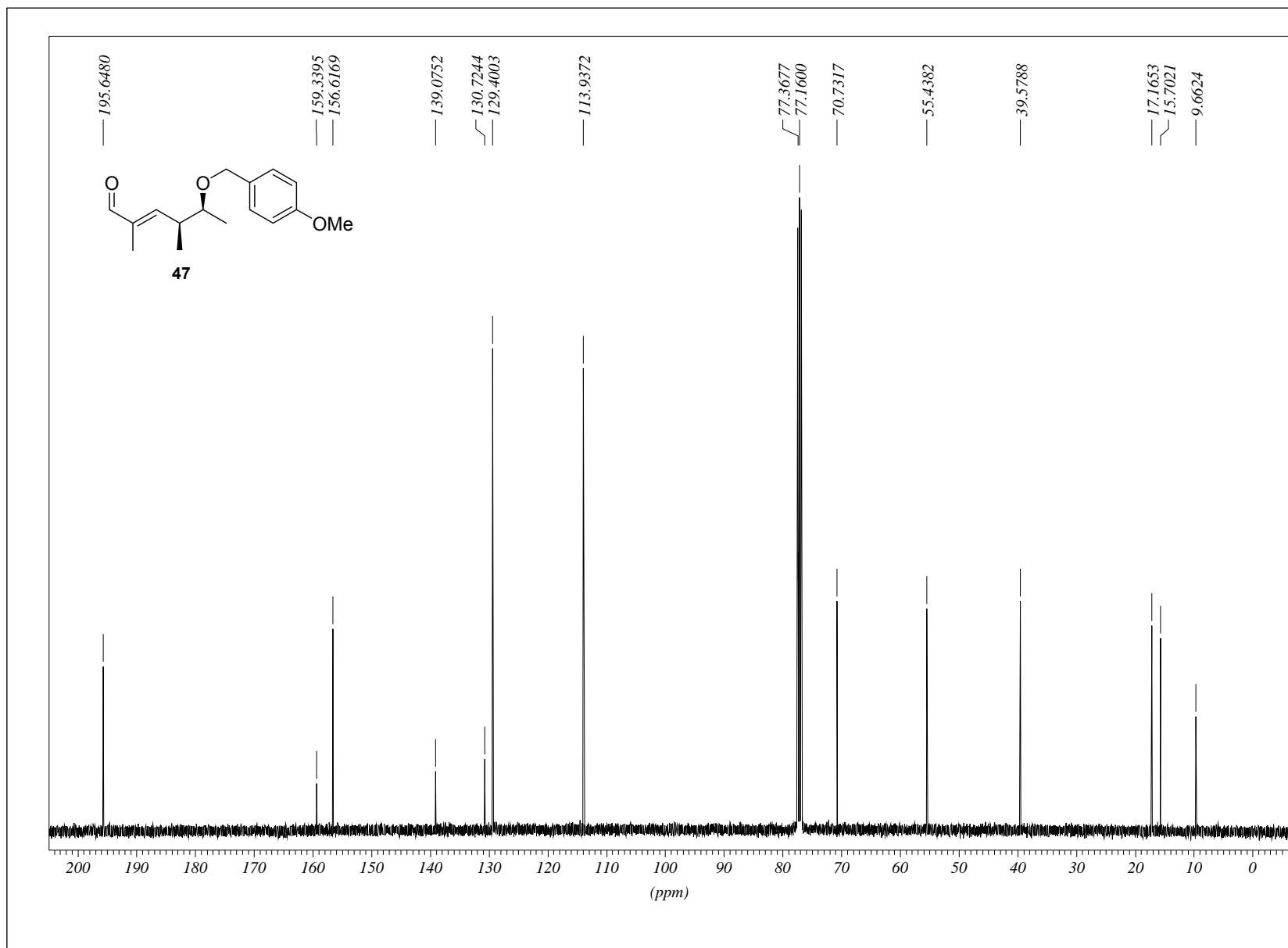
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



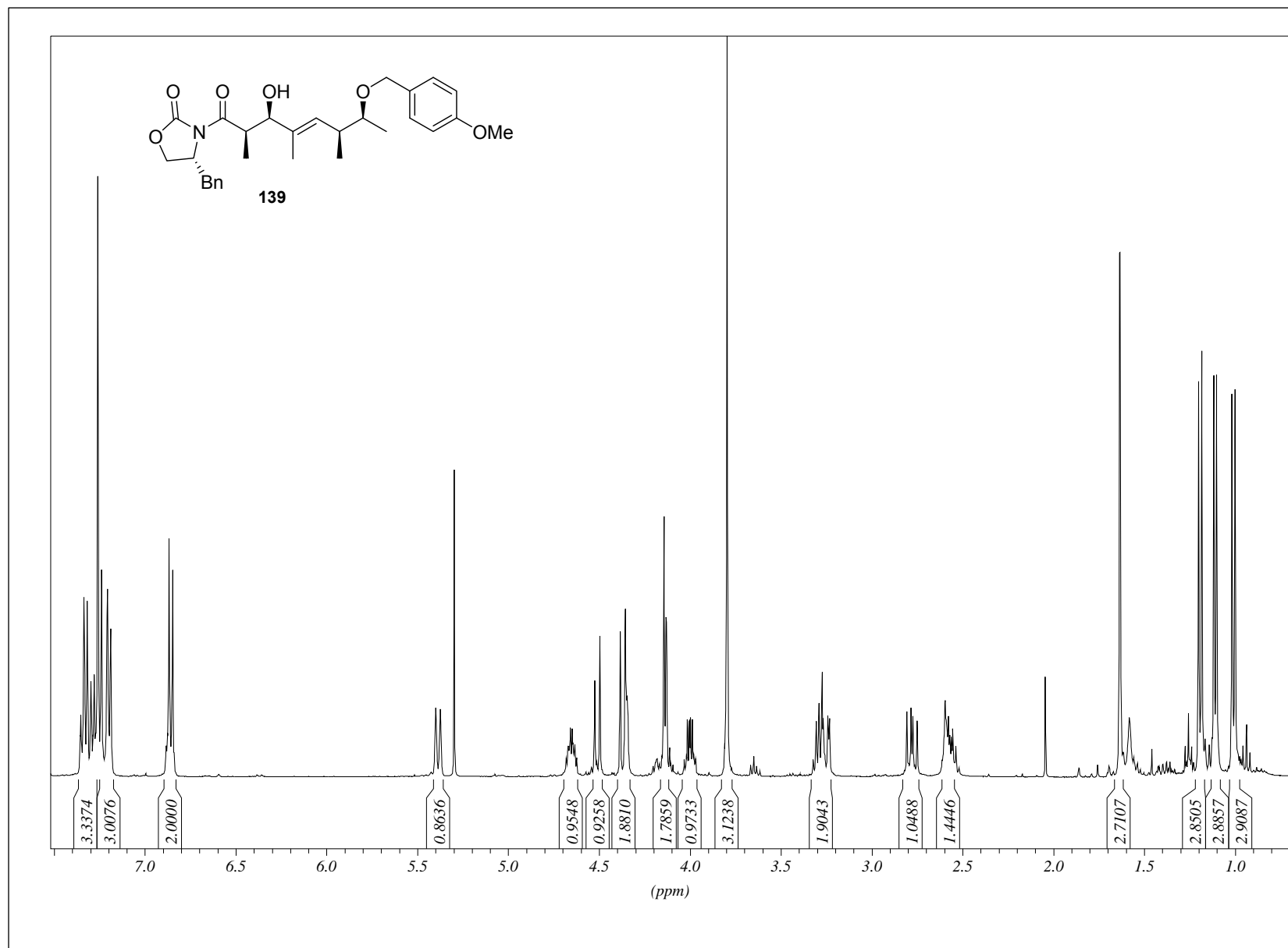
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



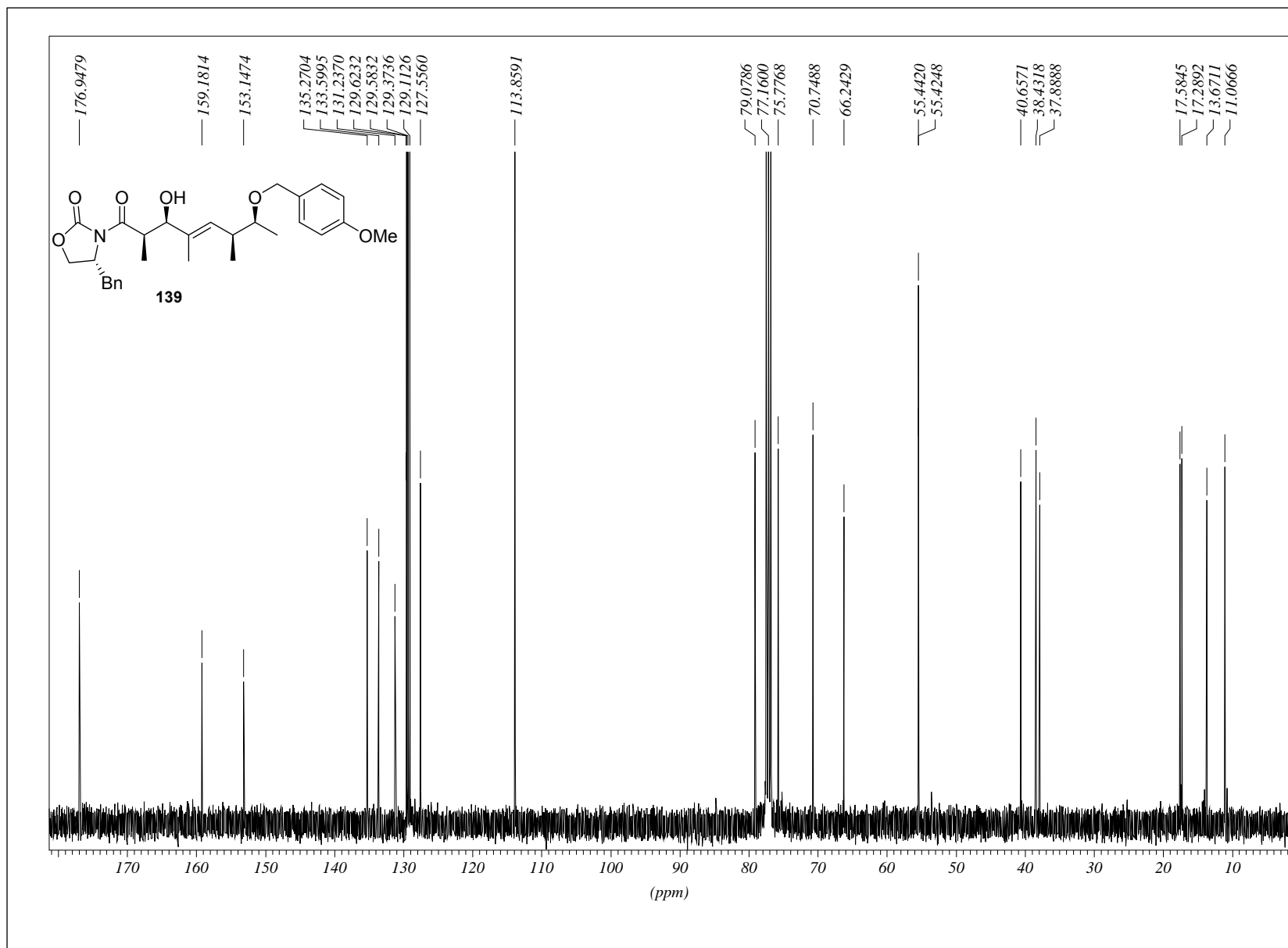
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



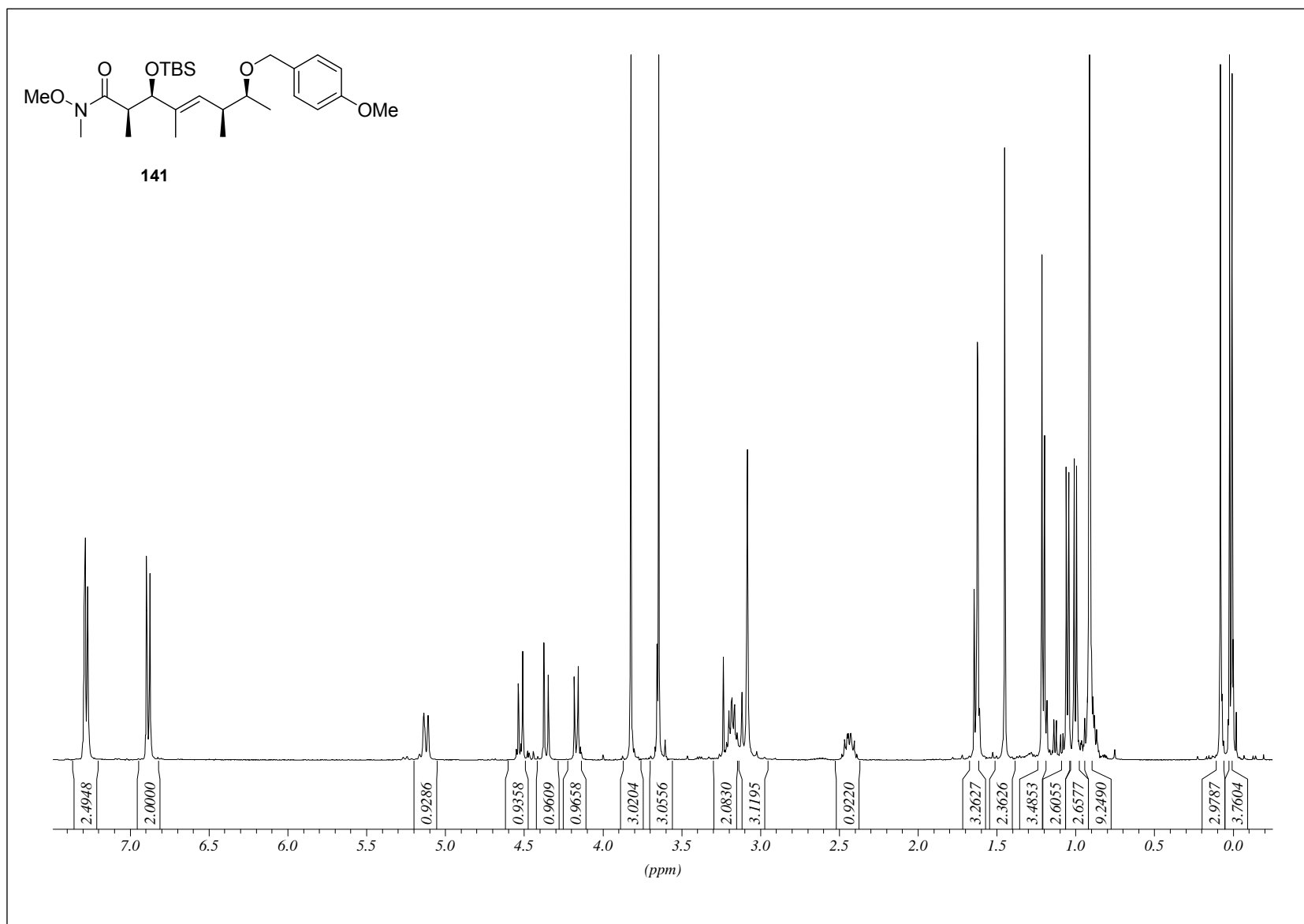
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



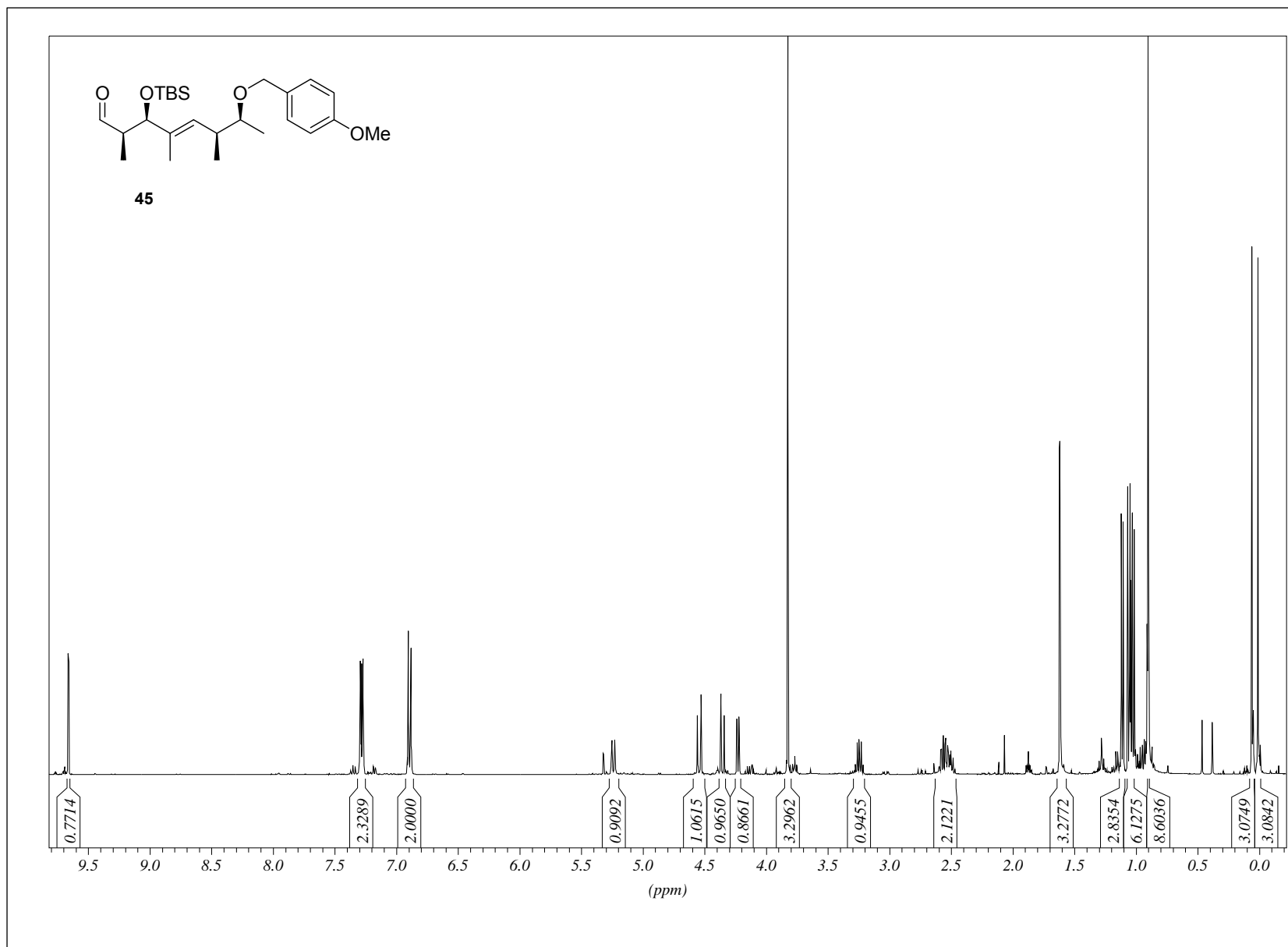
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



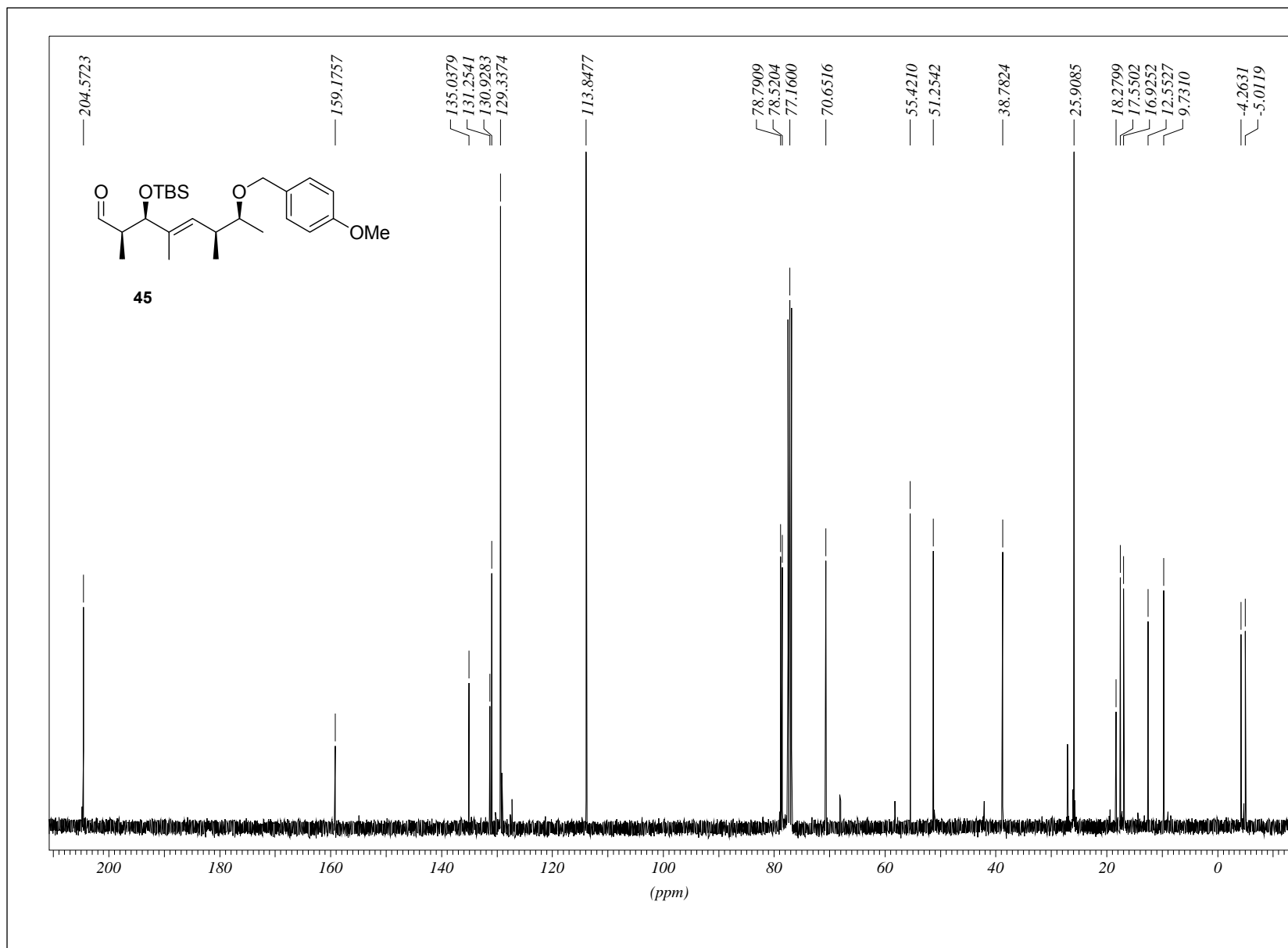
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2

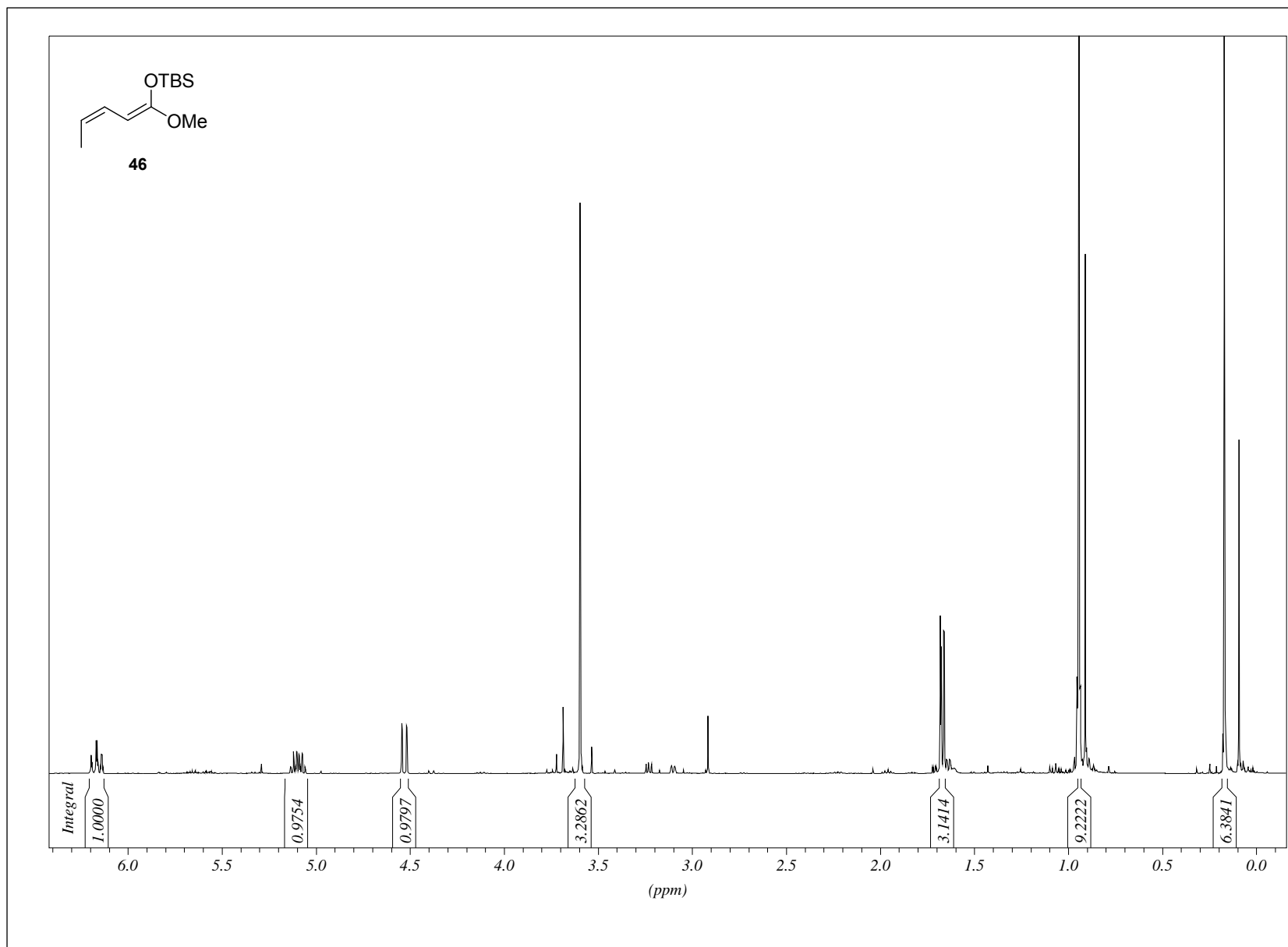


## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2

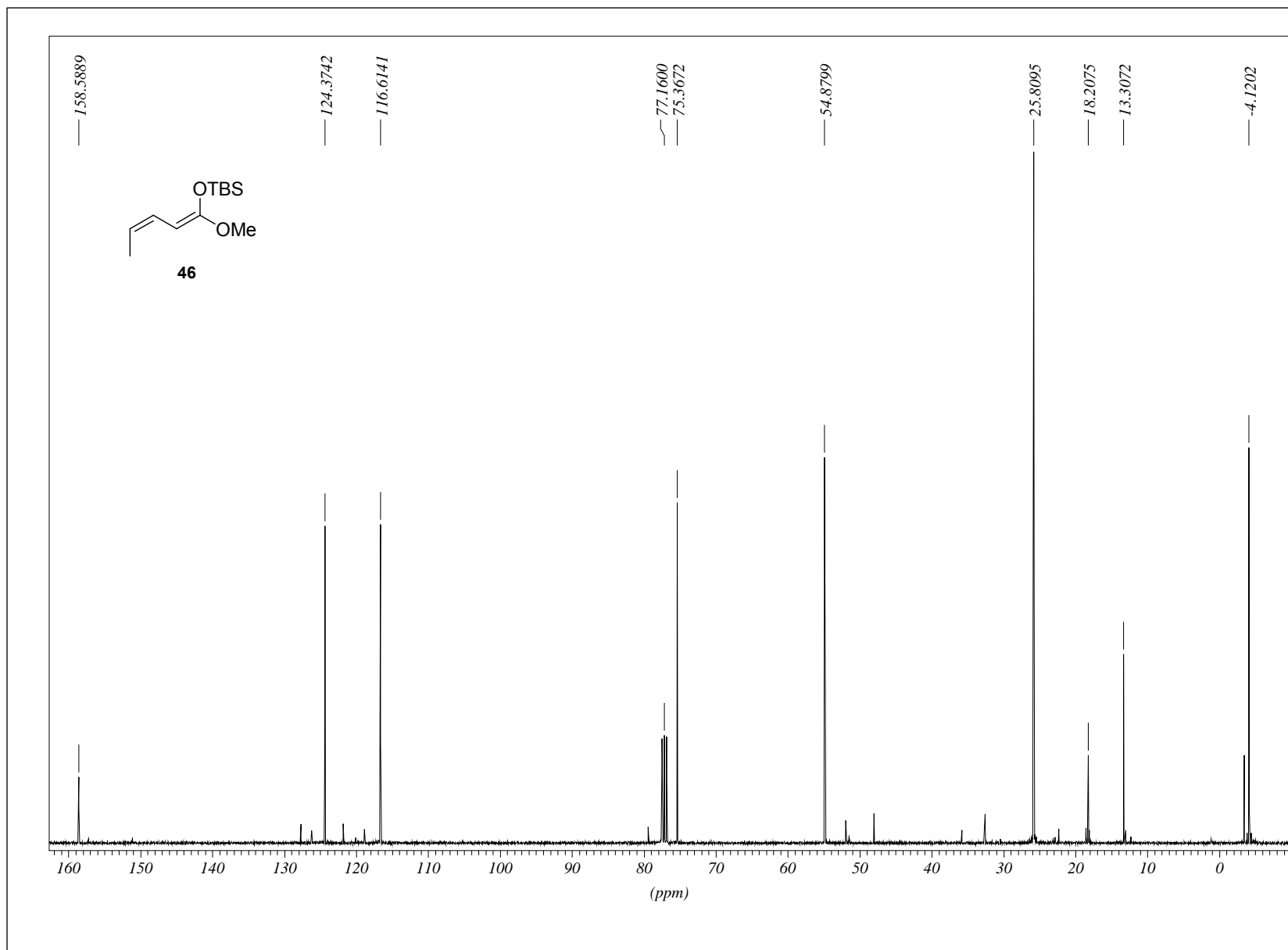




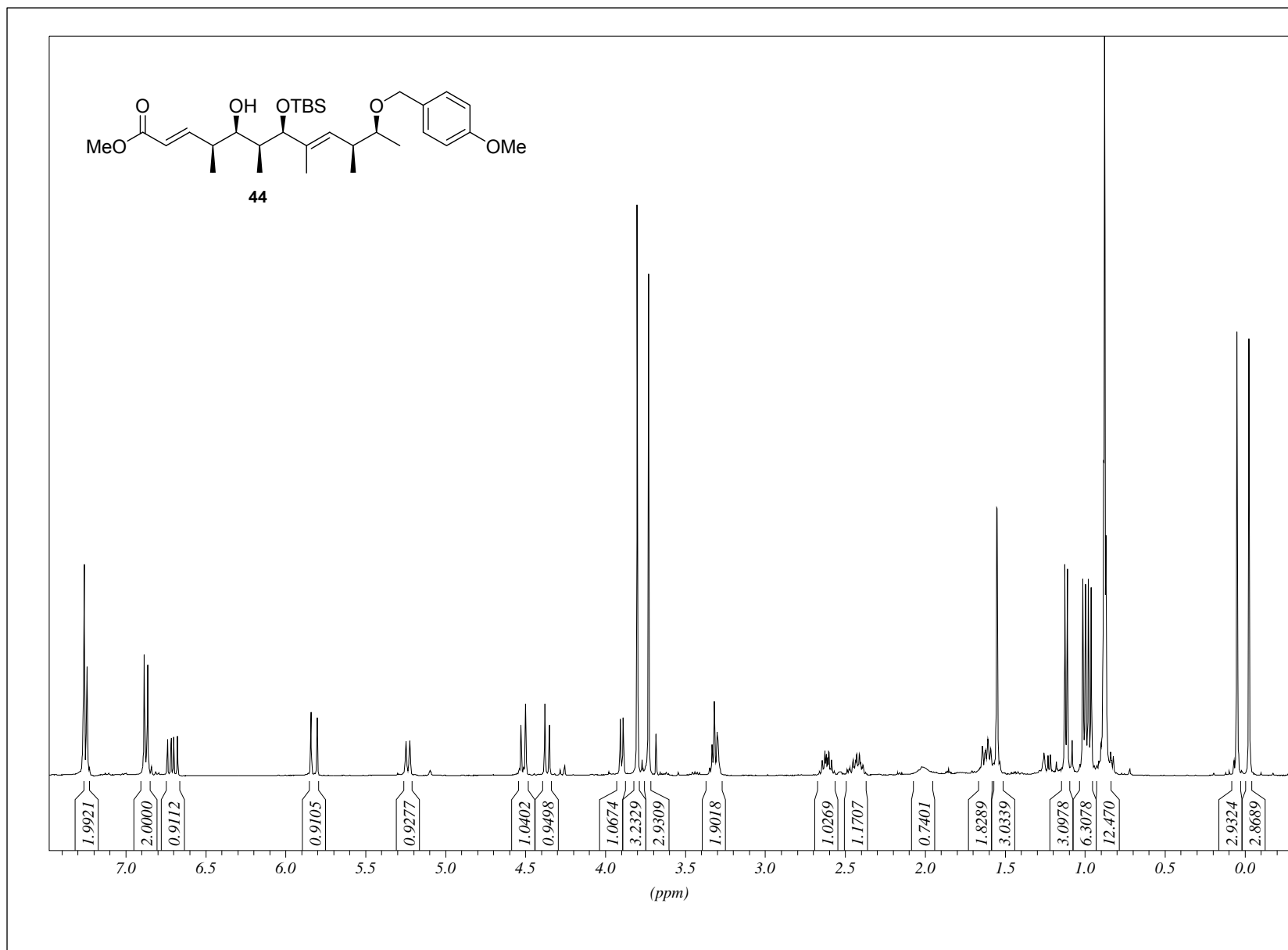
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



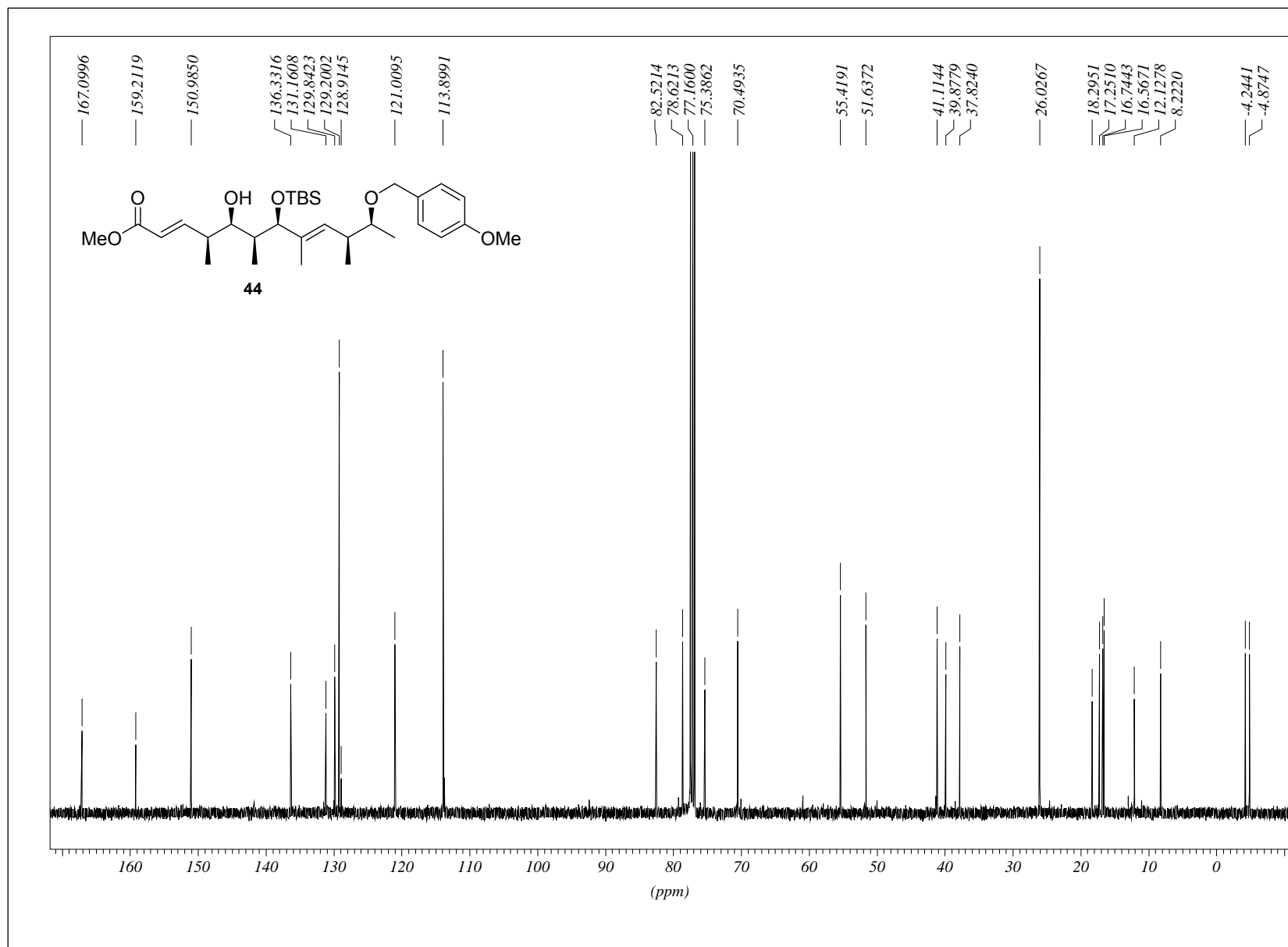
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



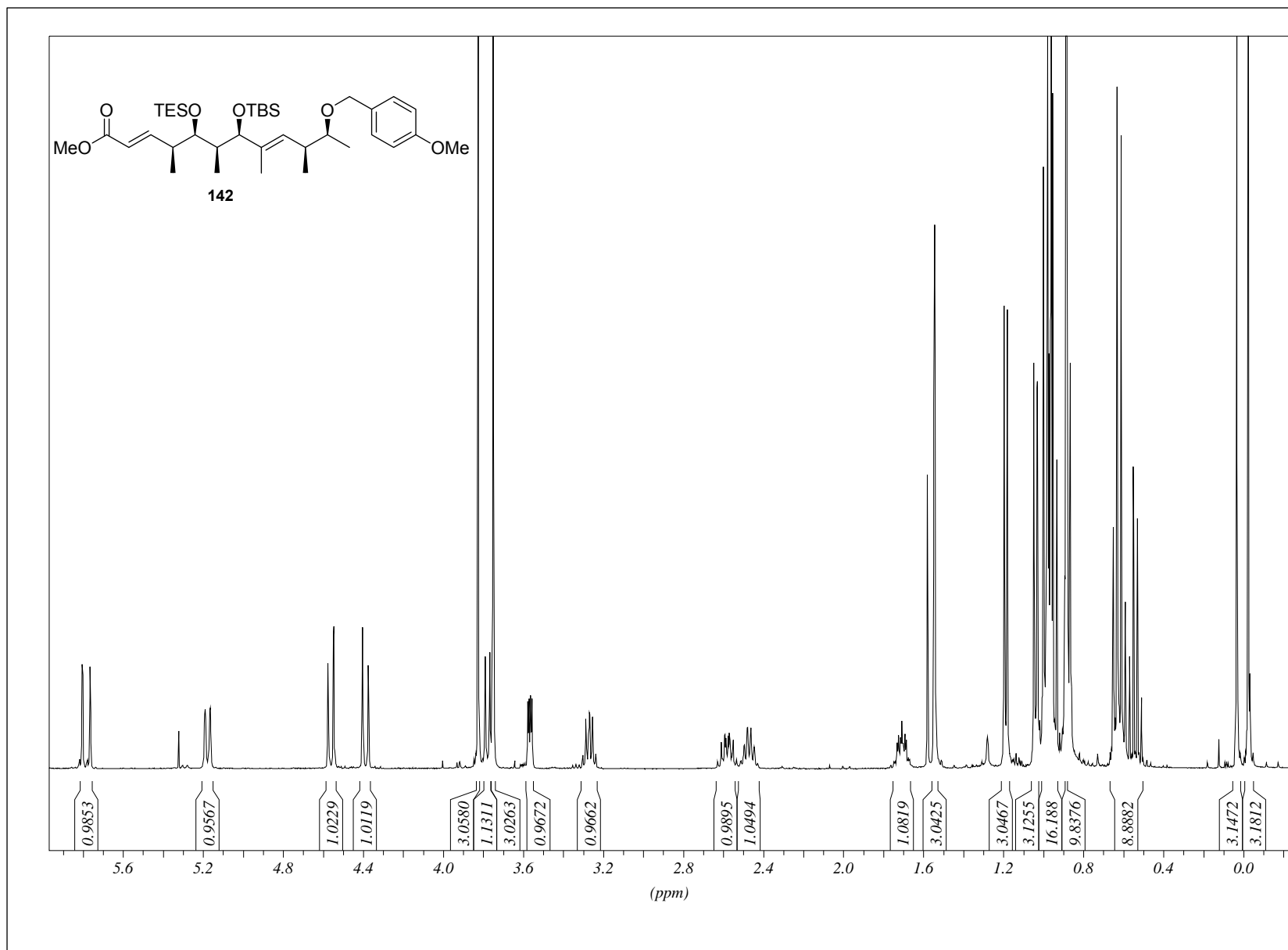
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



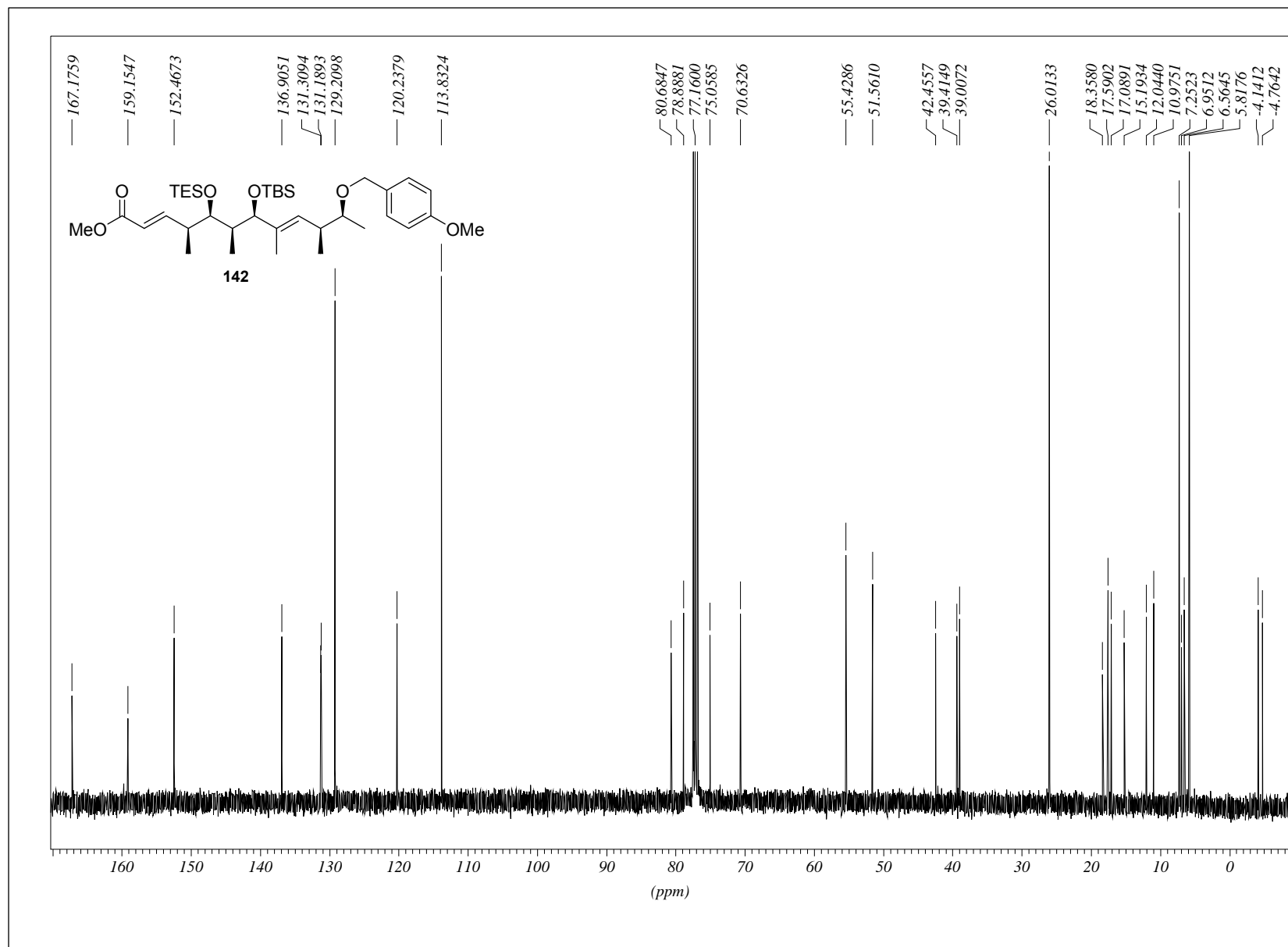
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



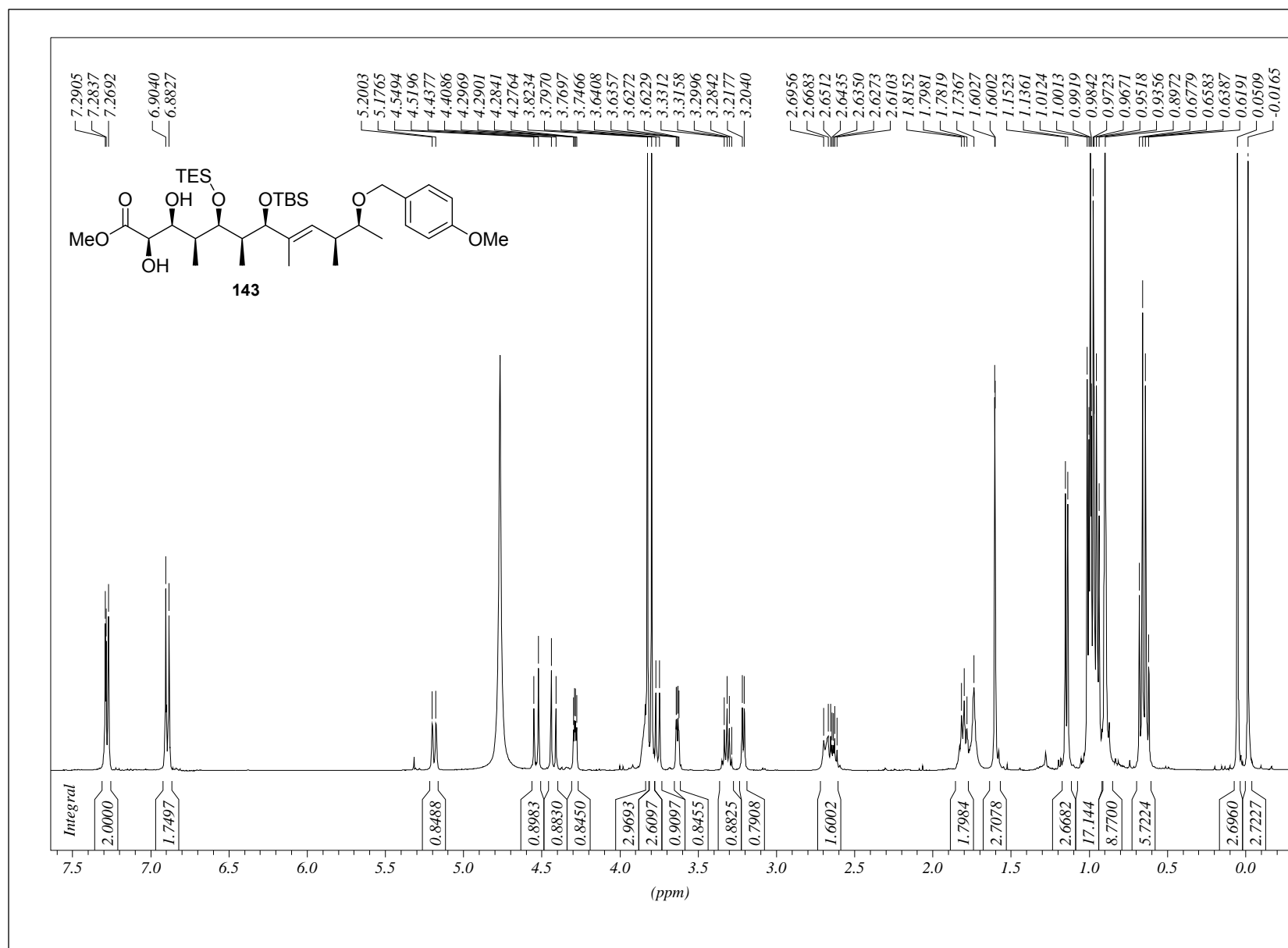
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



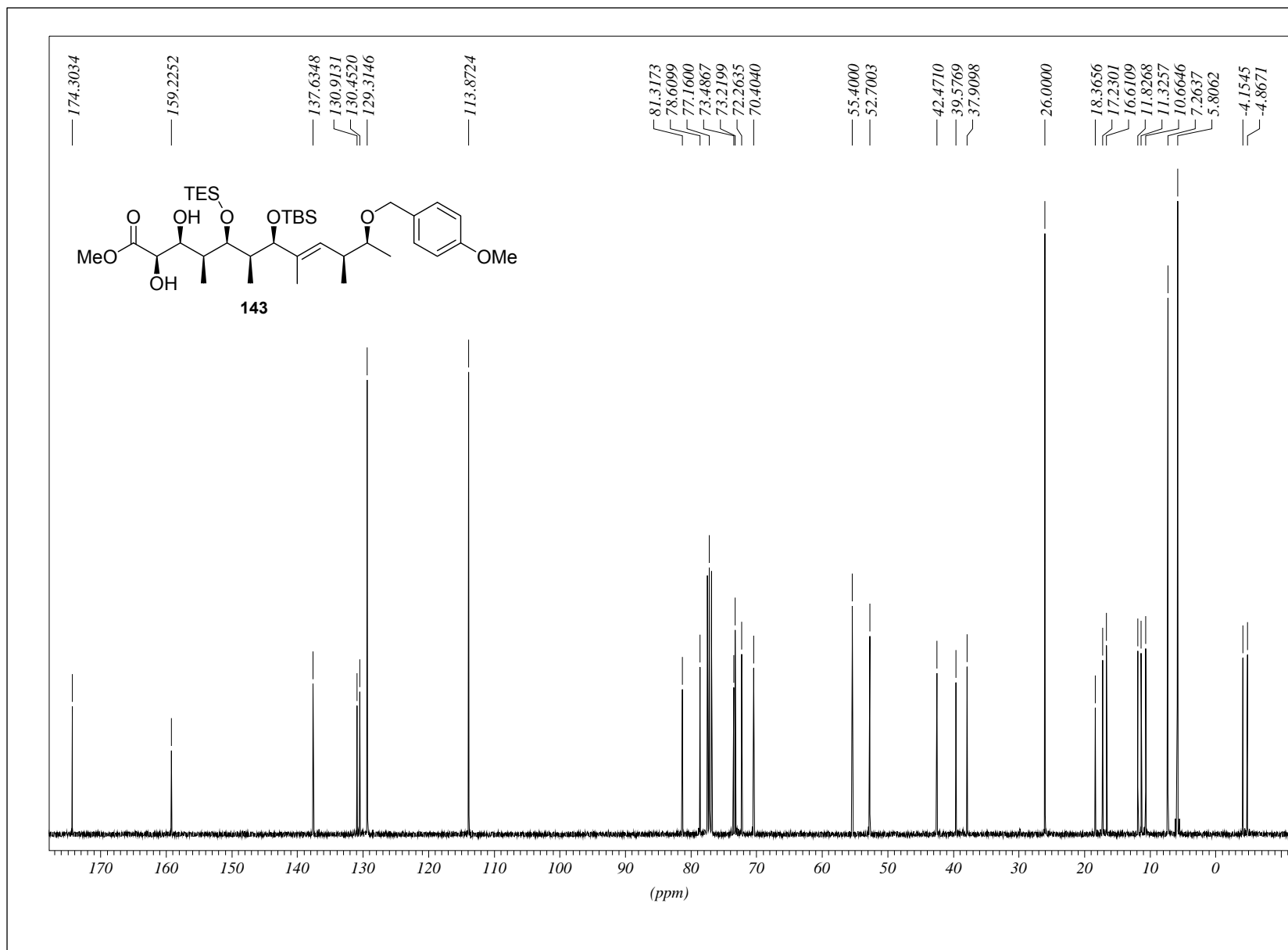
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2

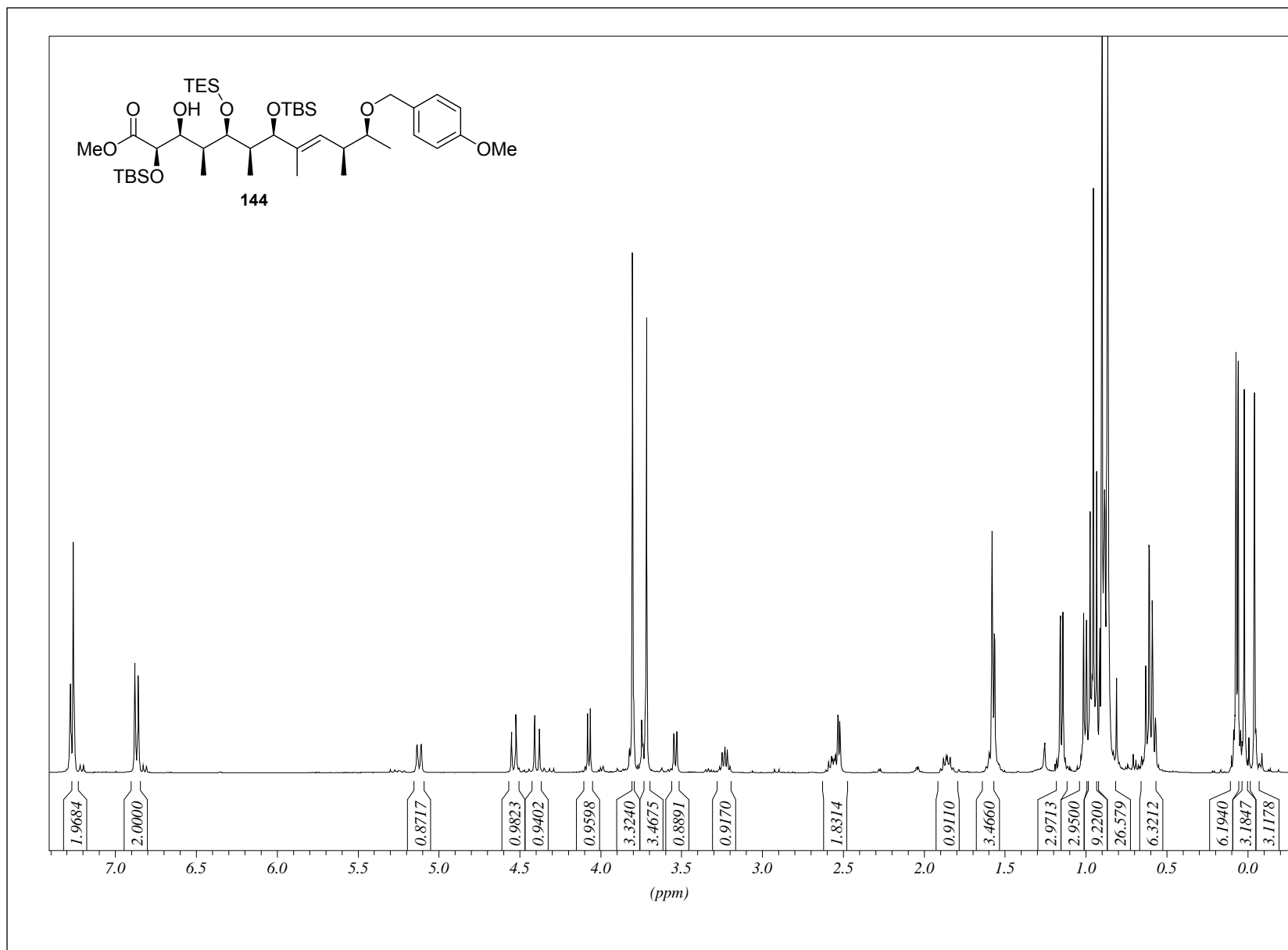


## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2

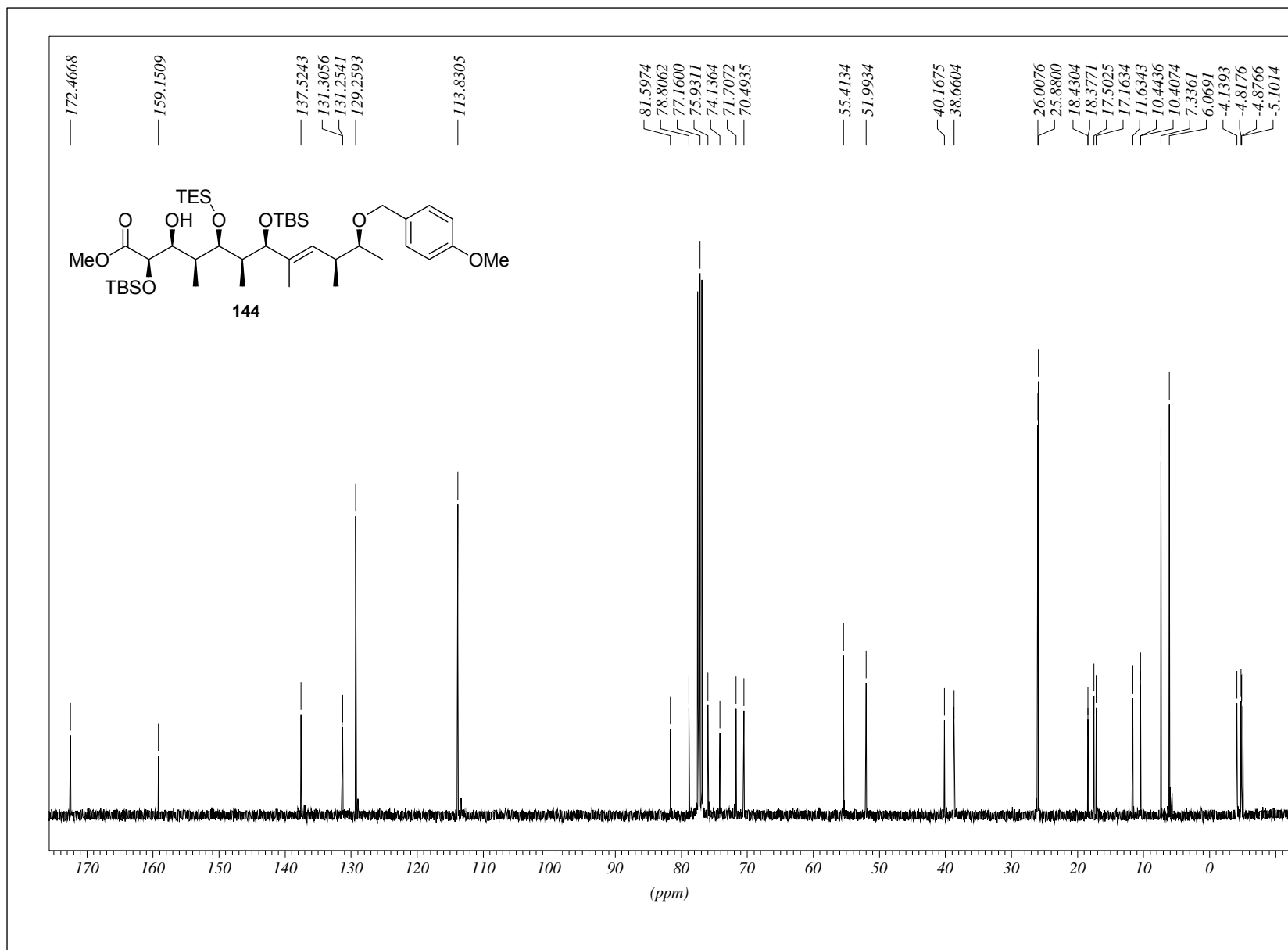




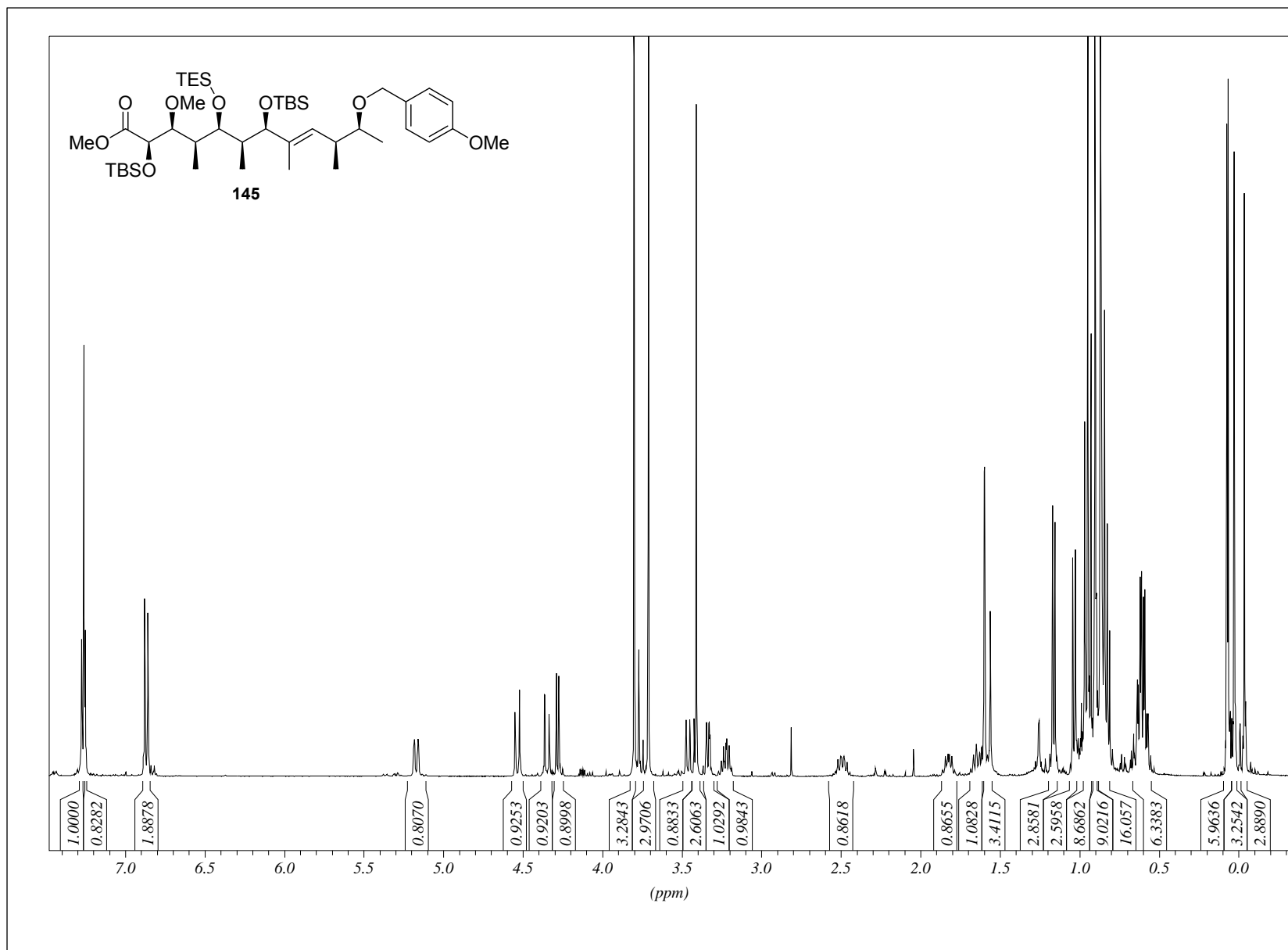
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



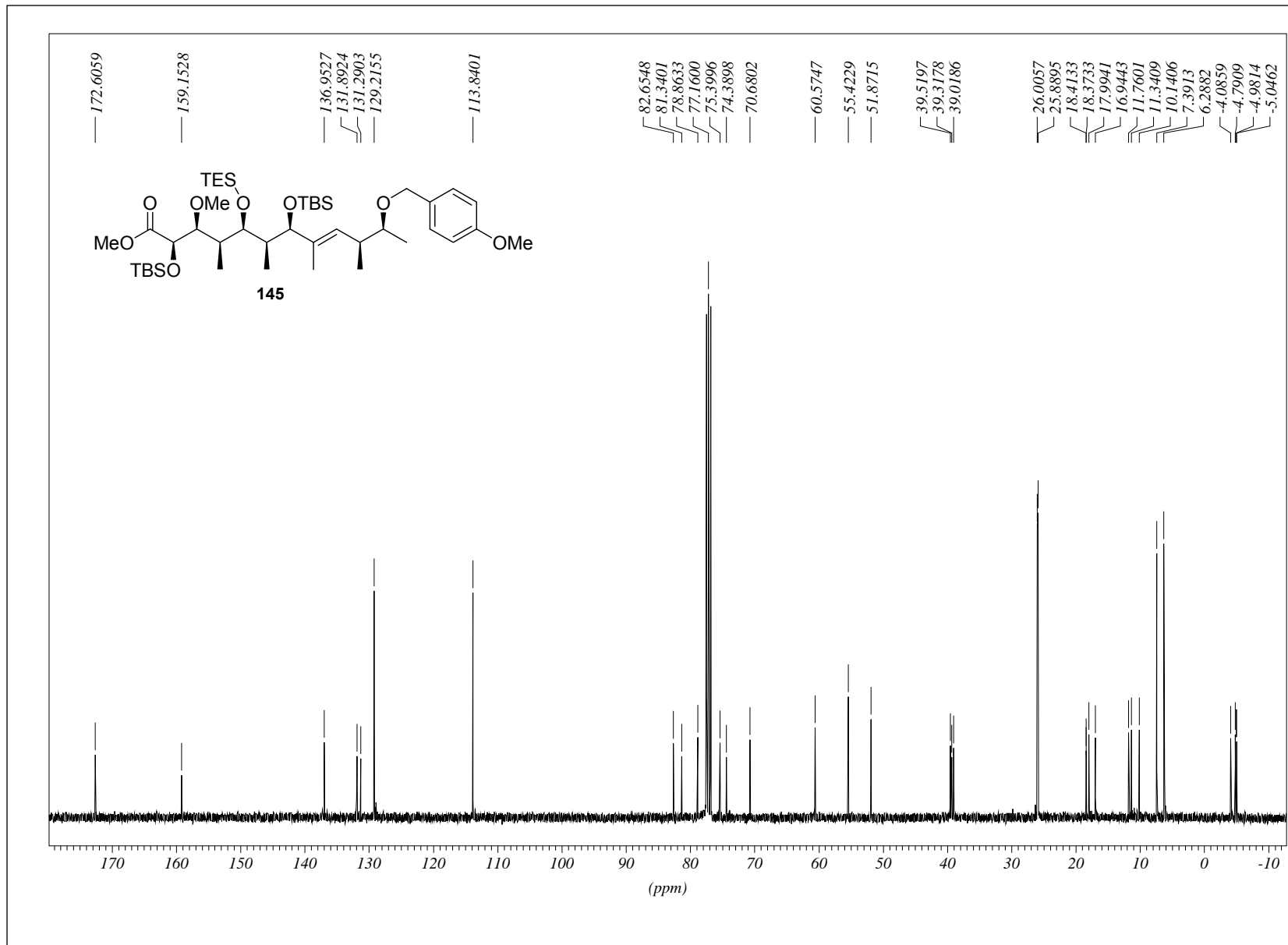
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



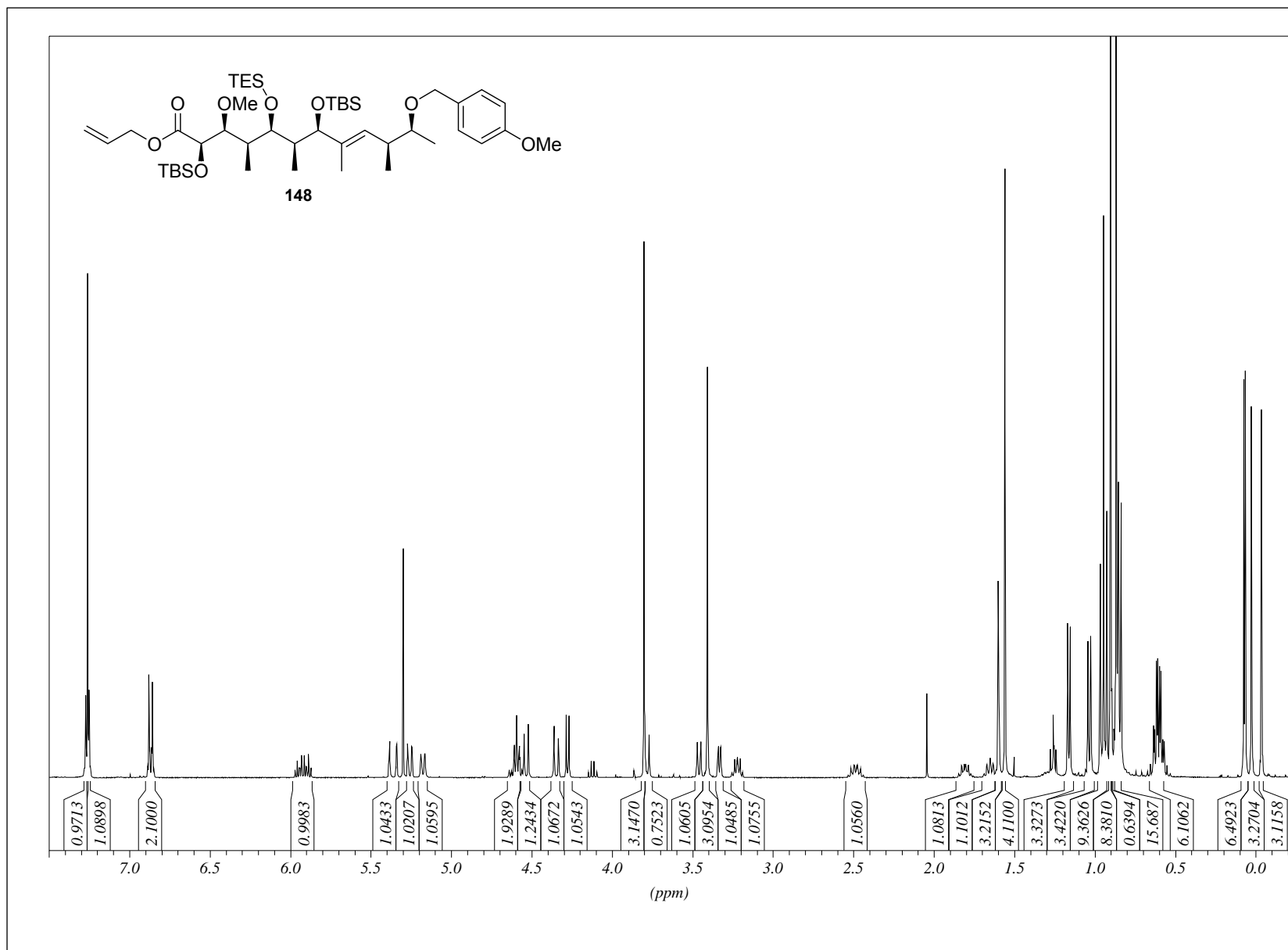
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



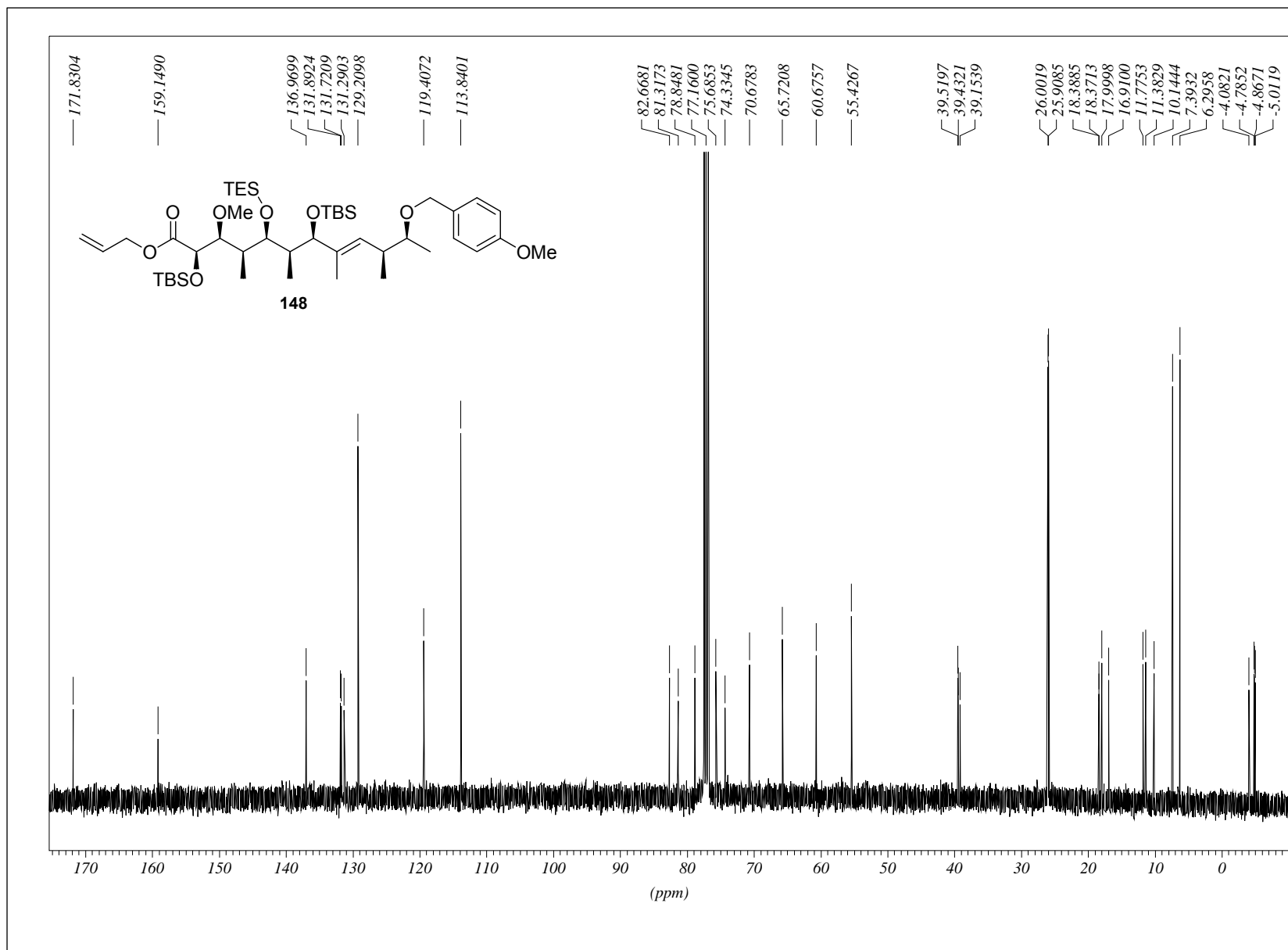
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



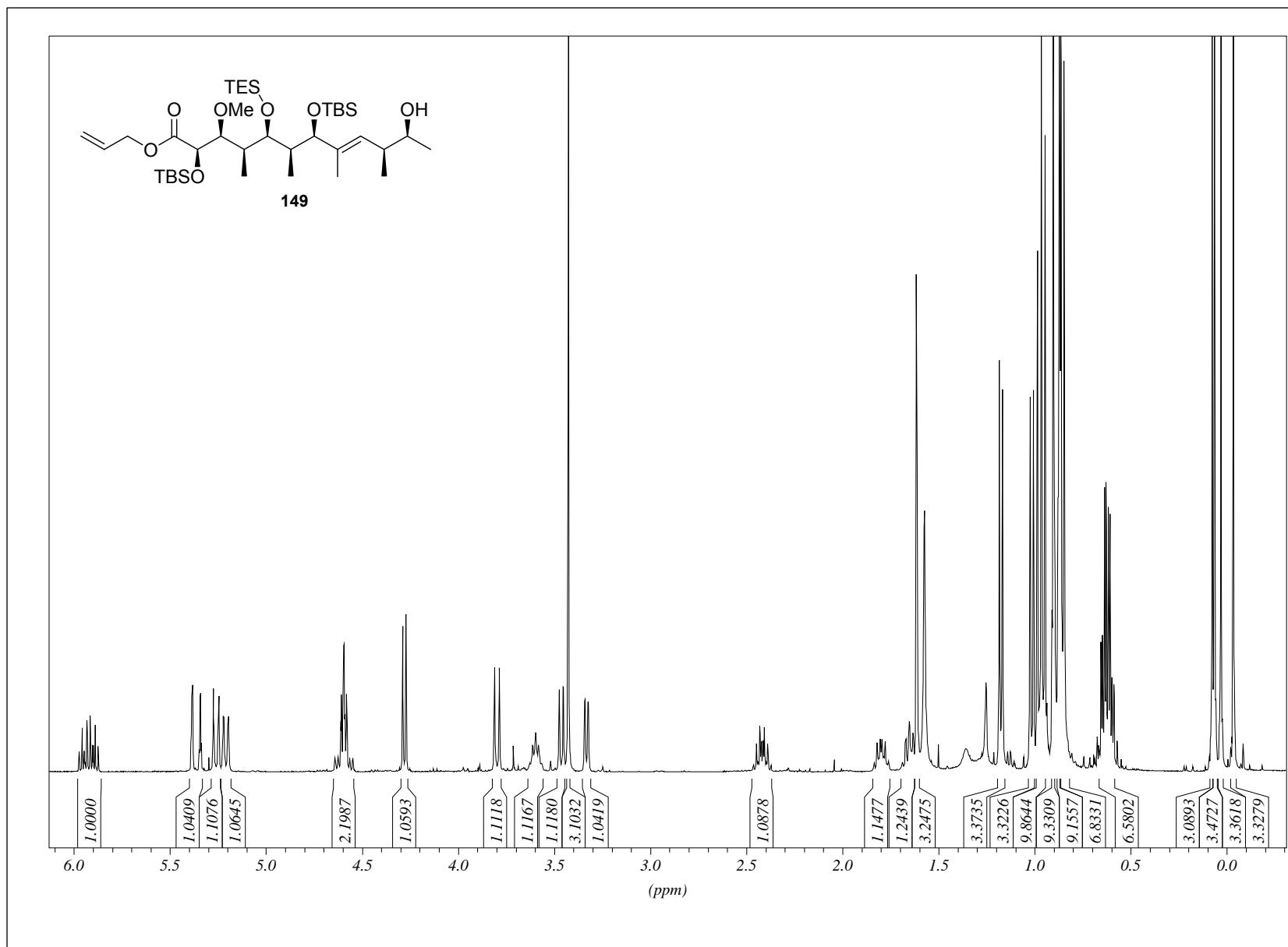
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



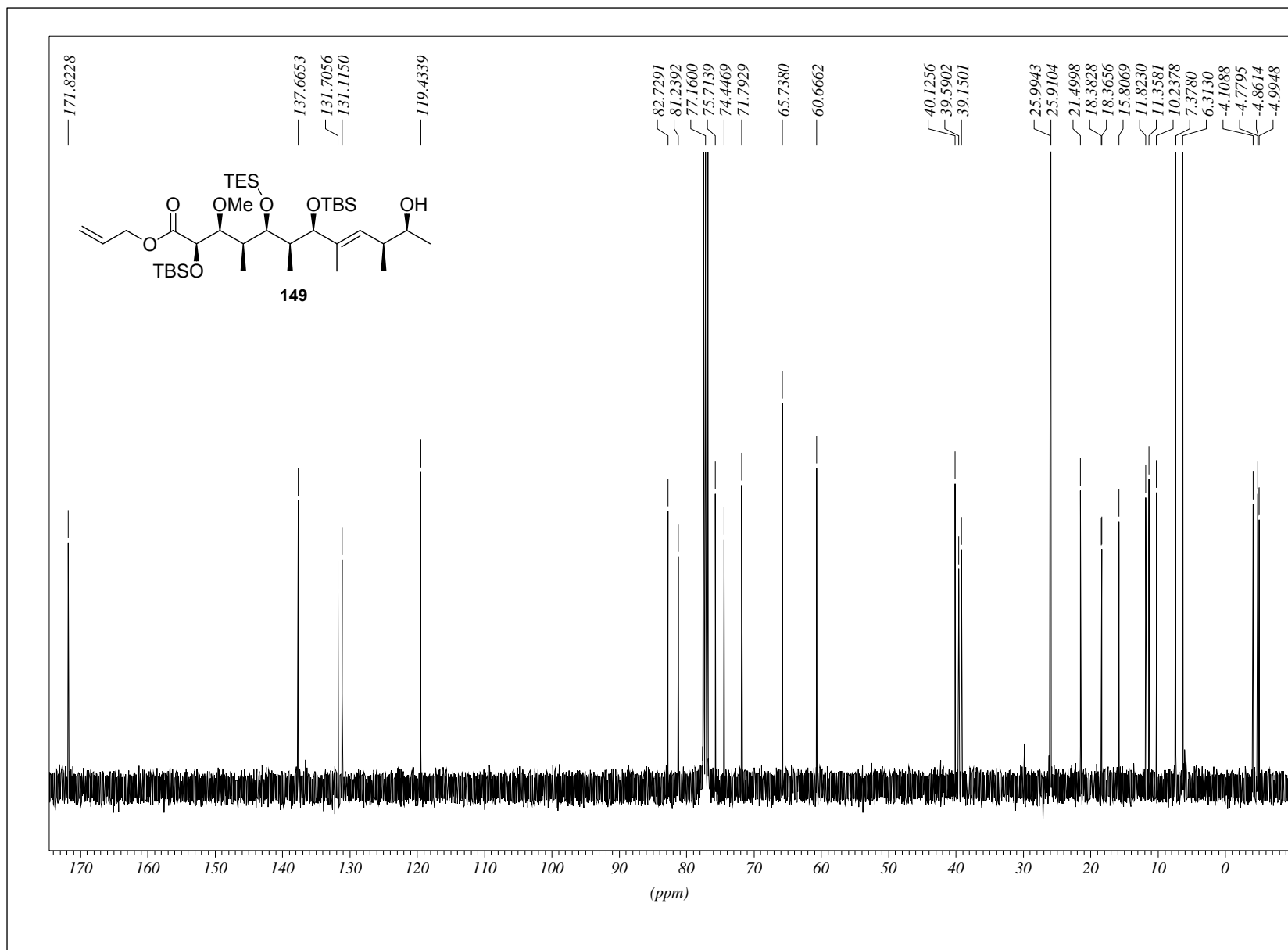
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



## 254

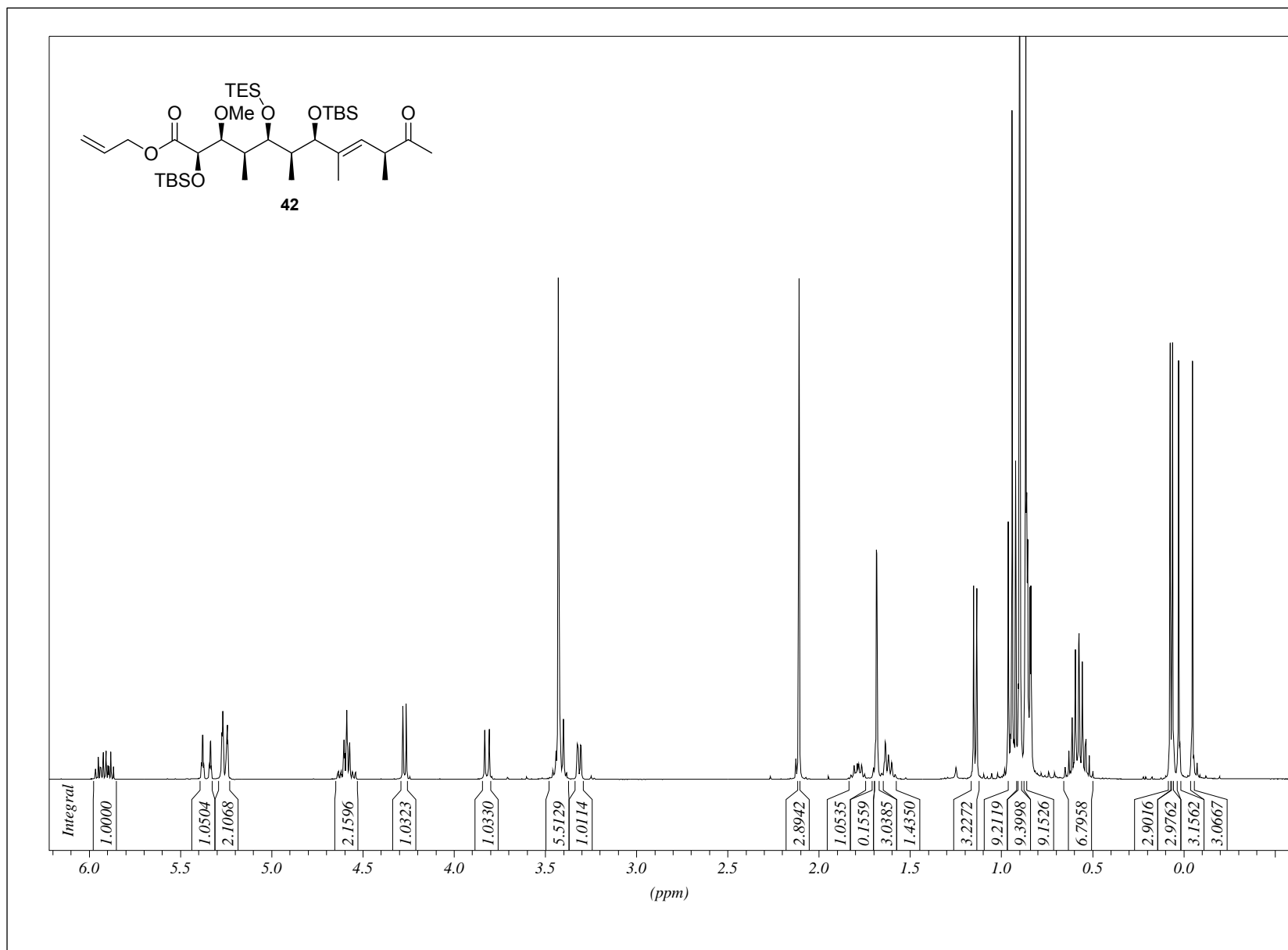


# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2

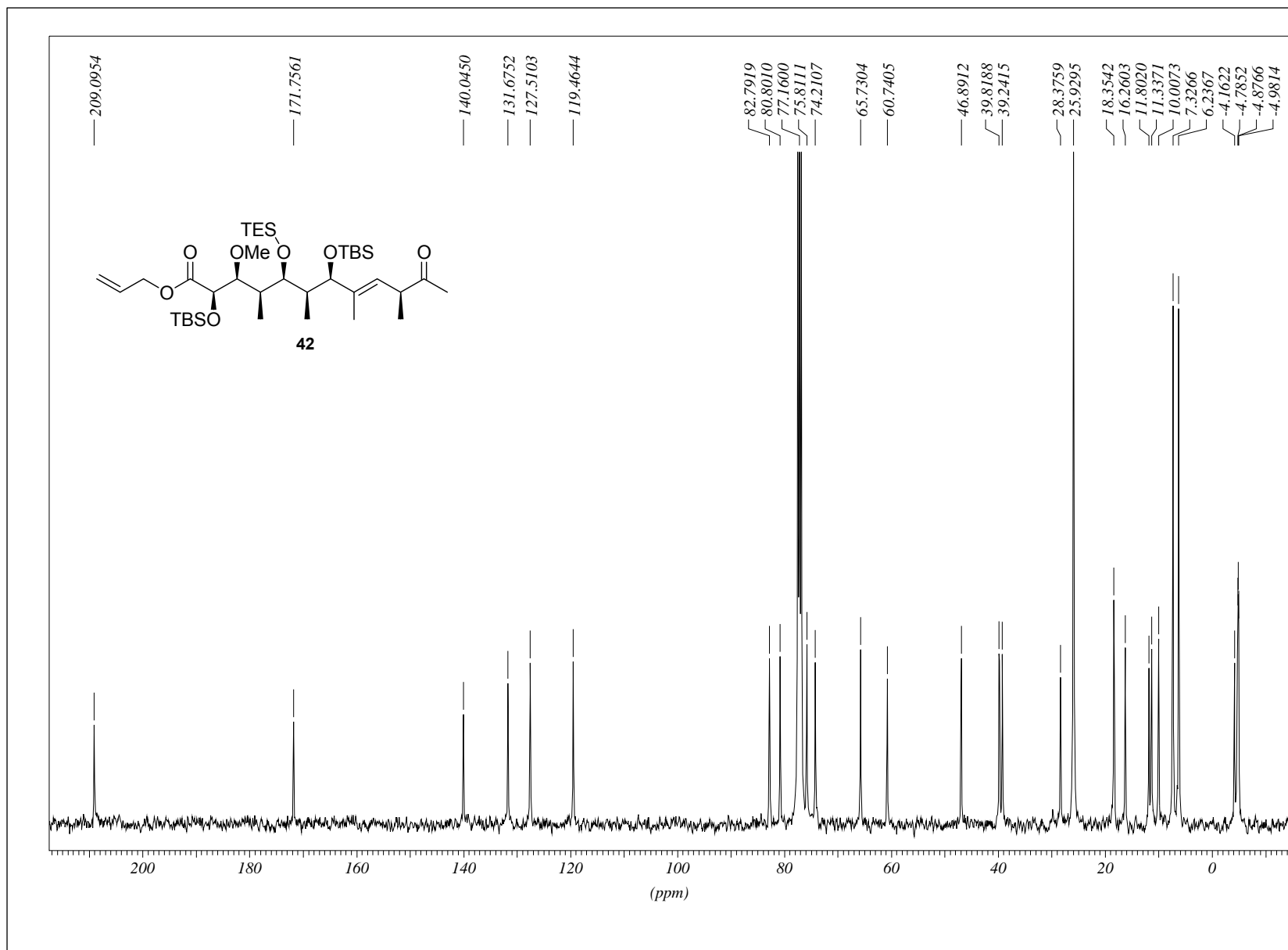




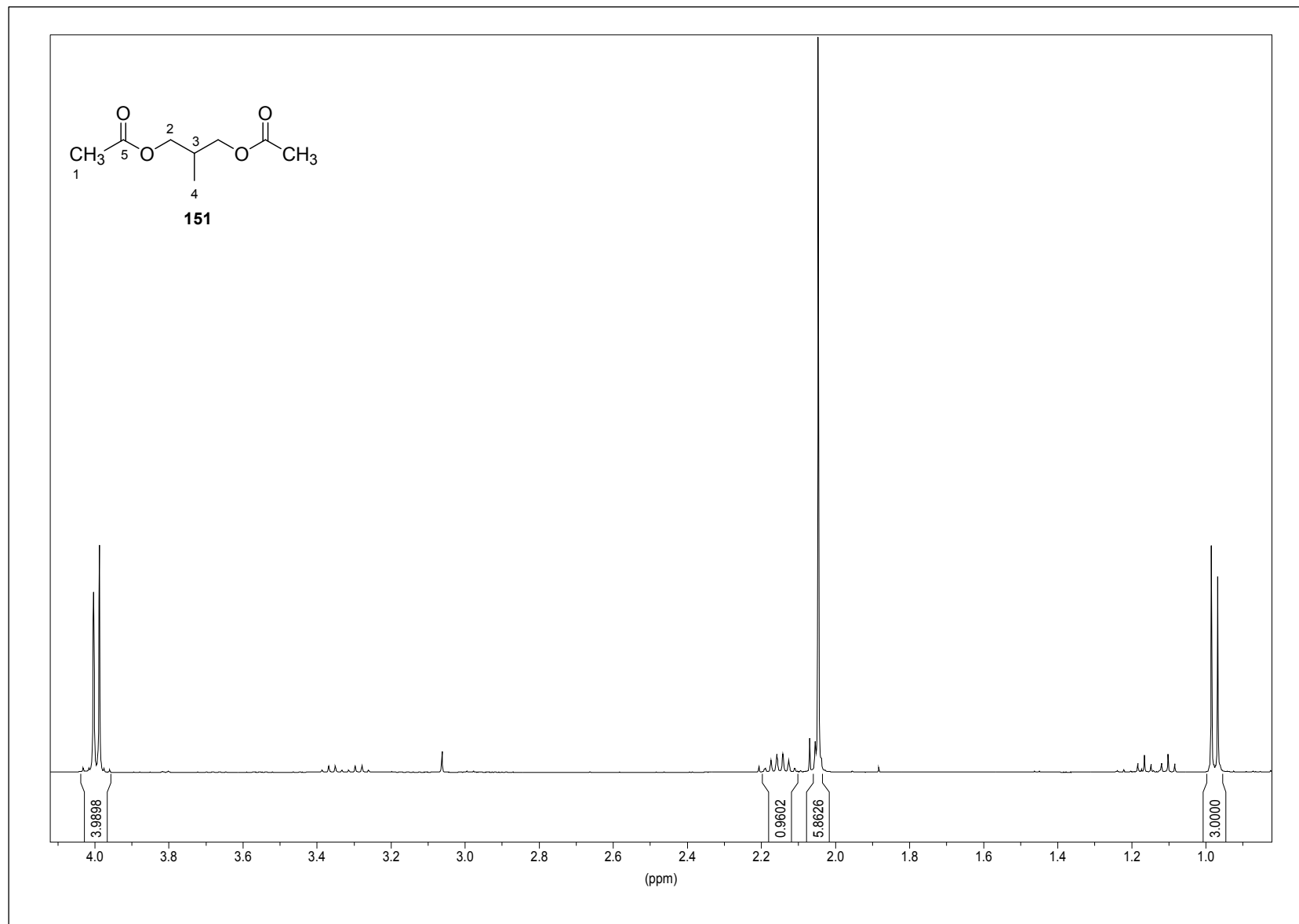
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



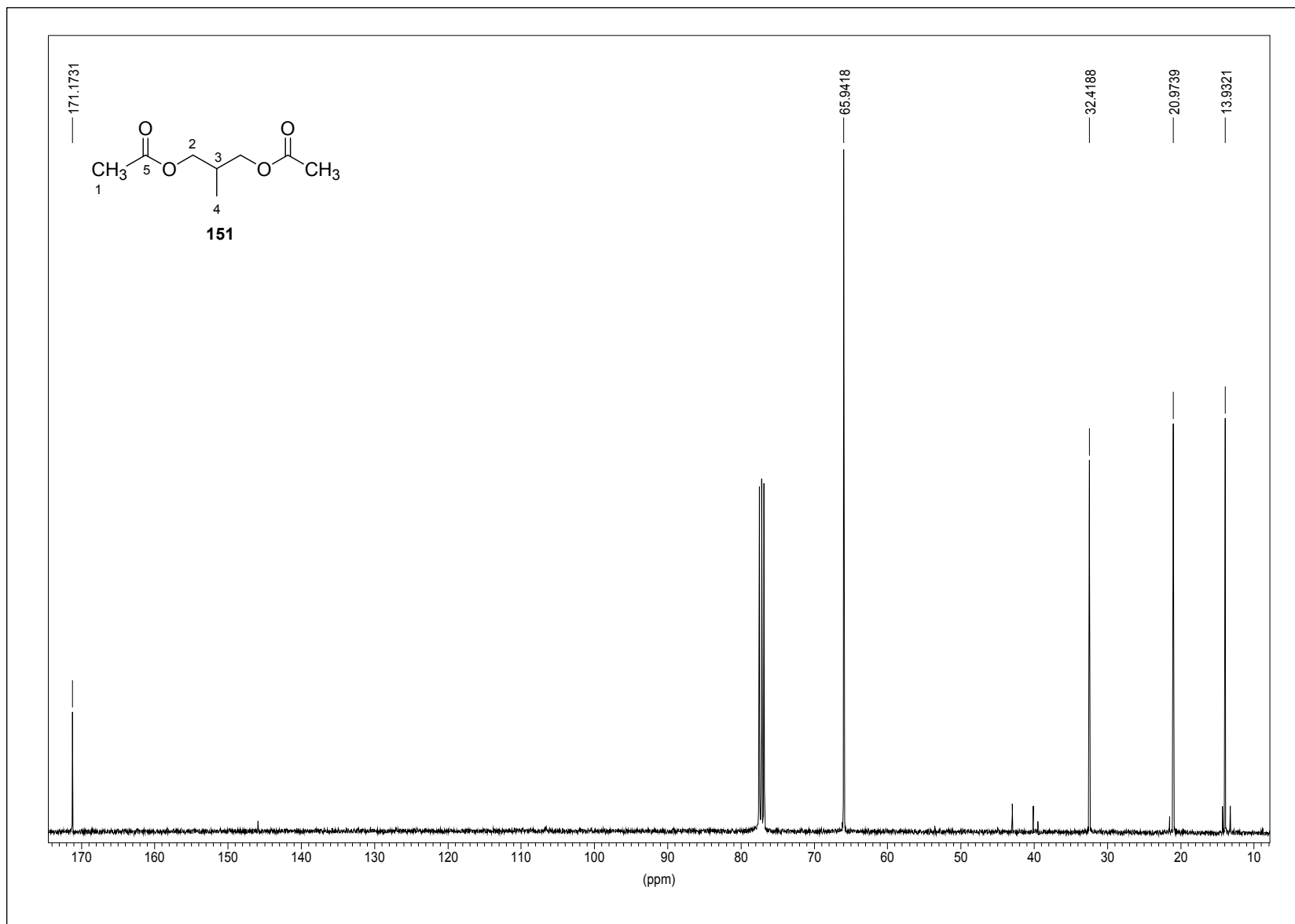
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.2



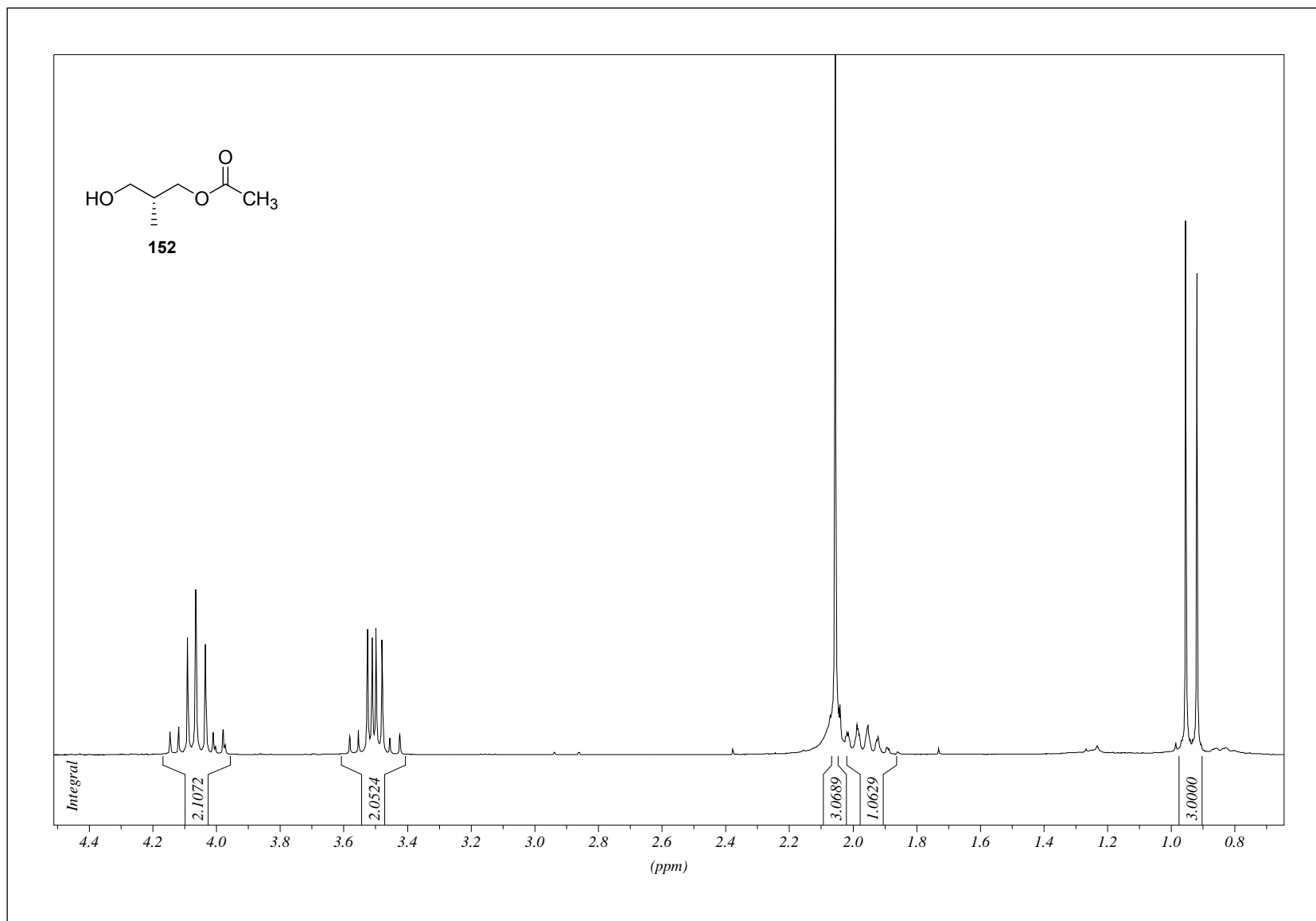
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



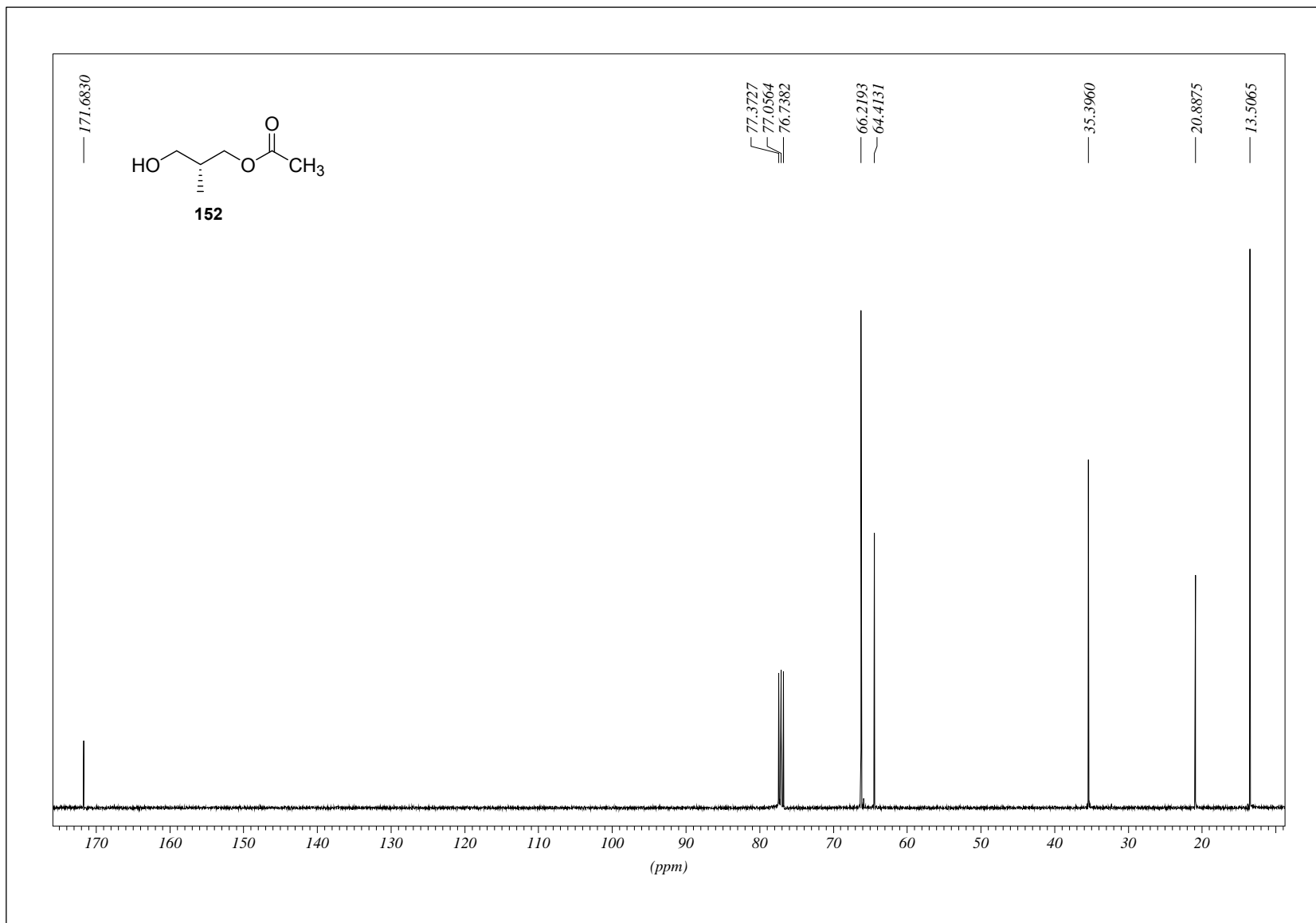
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



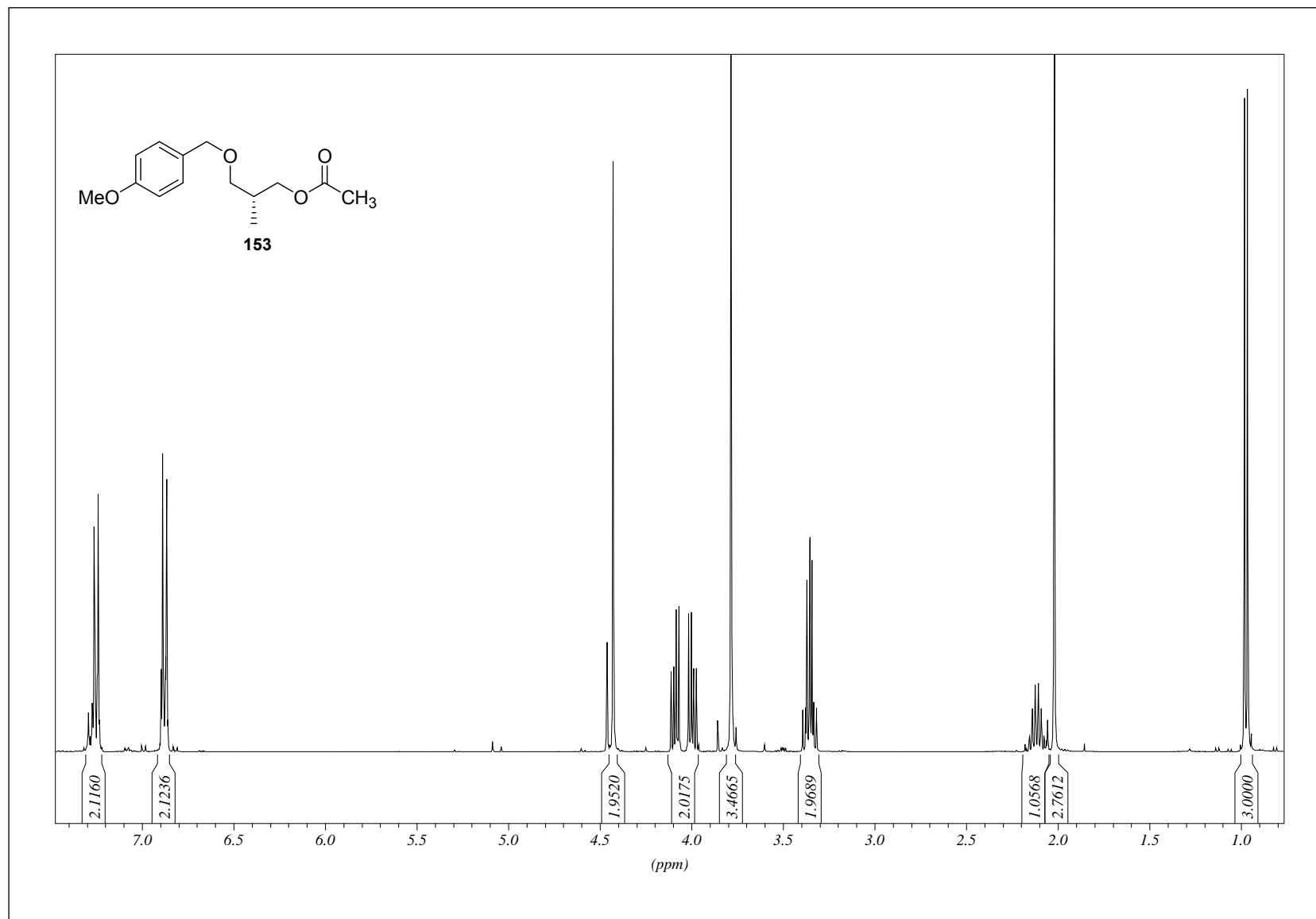
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



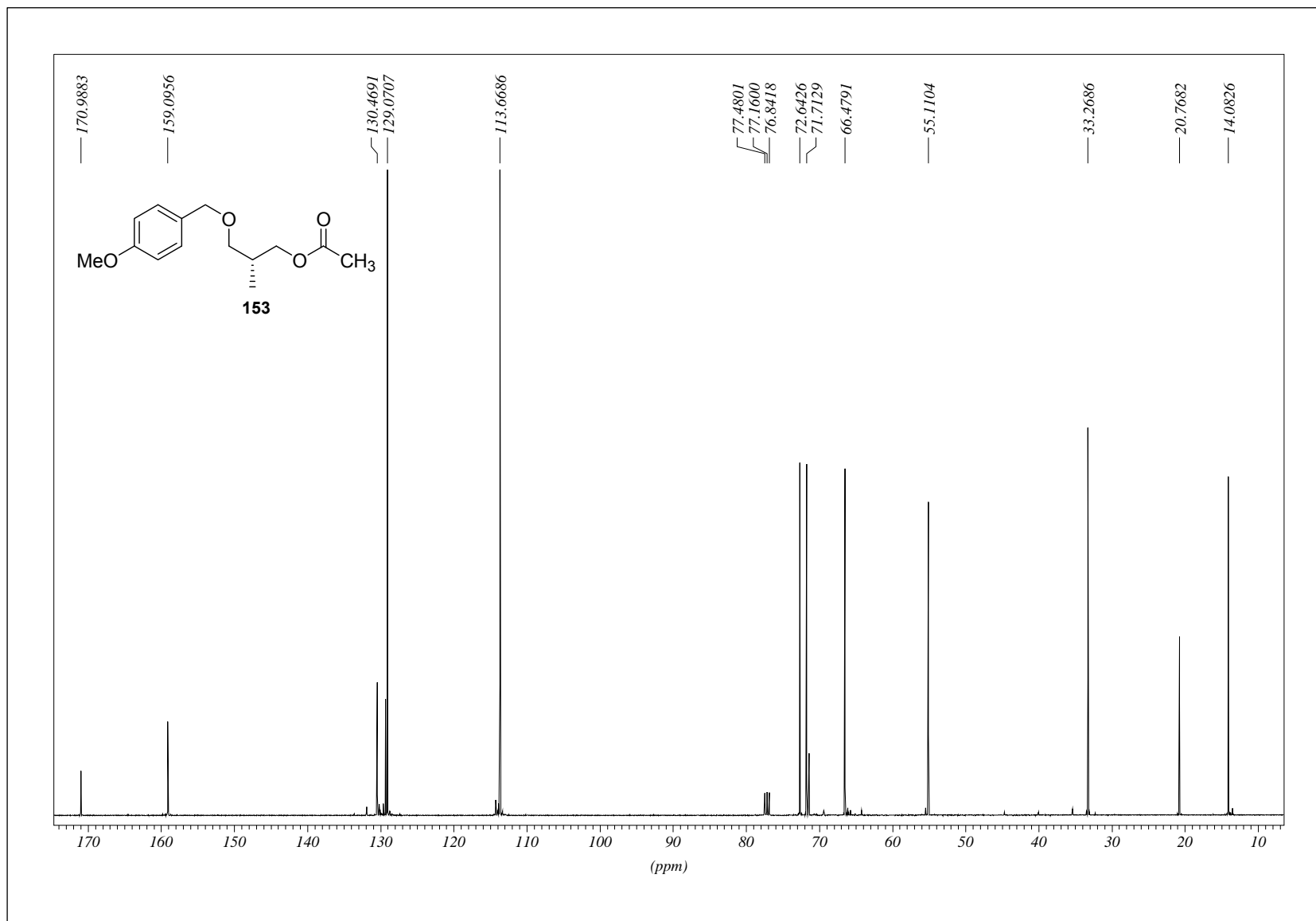
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1

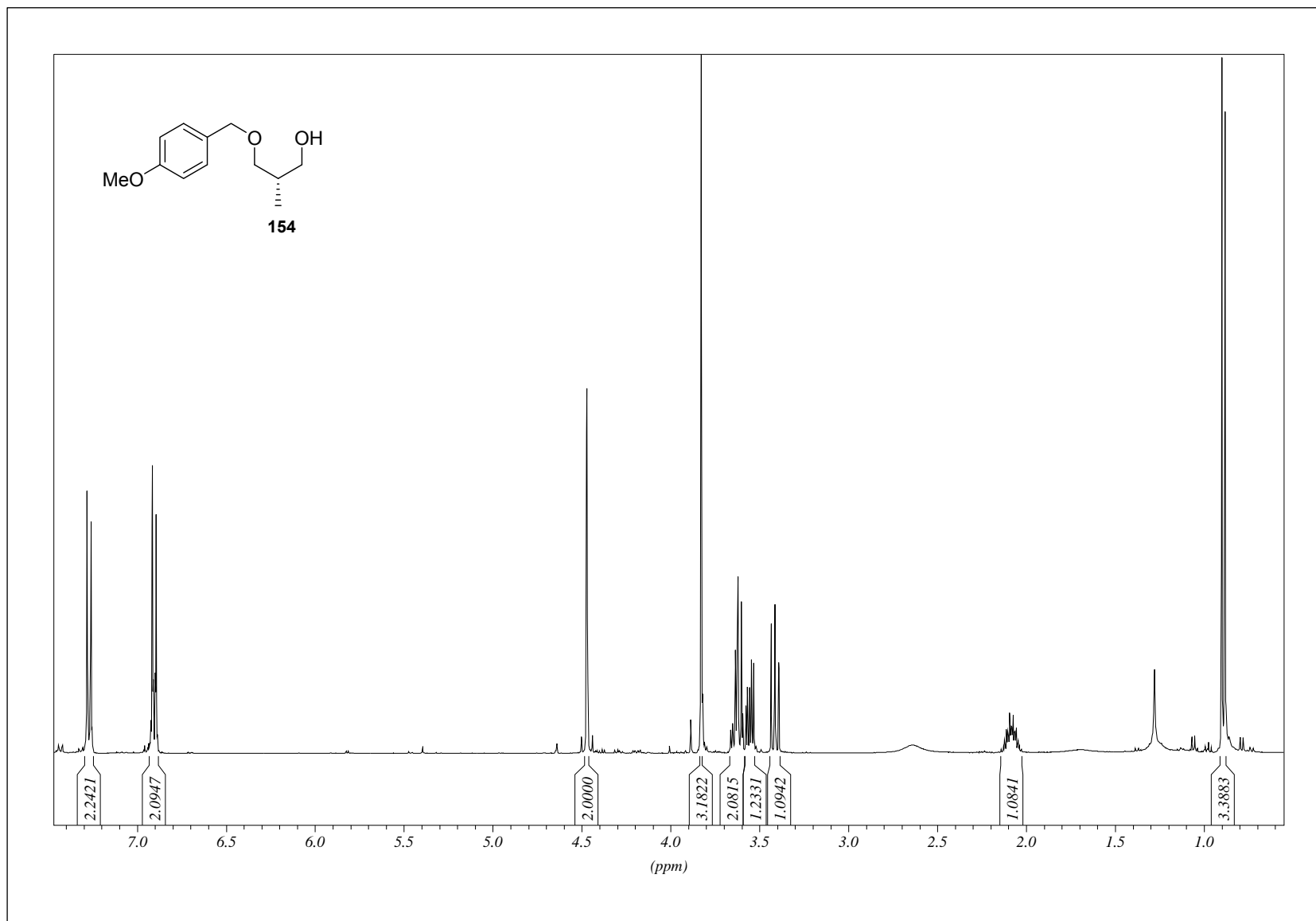


## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1

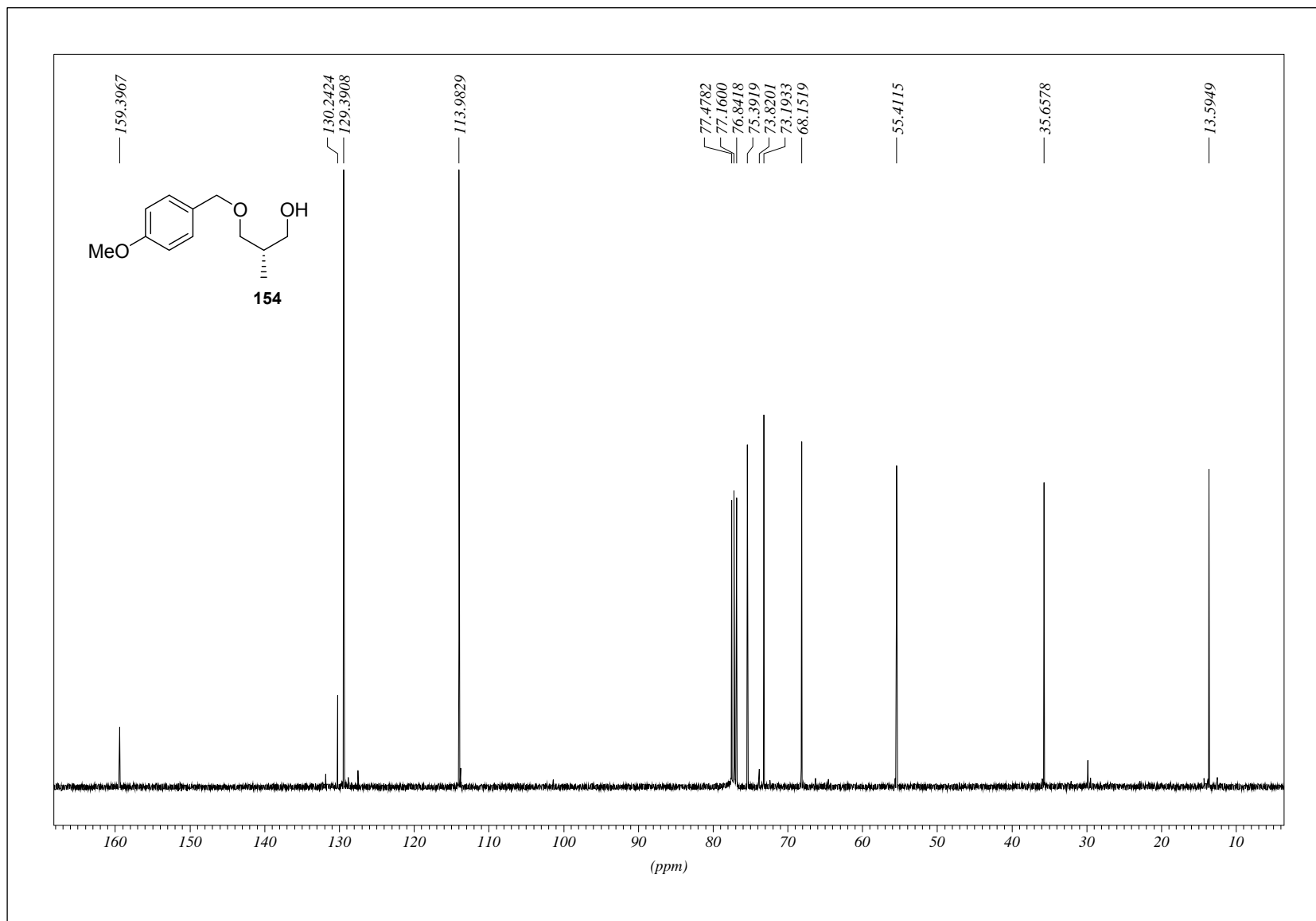




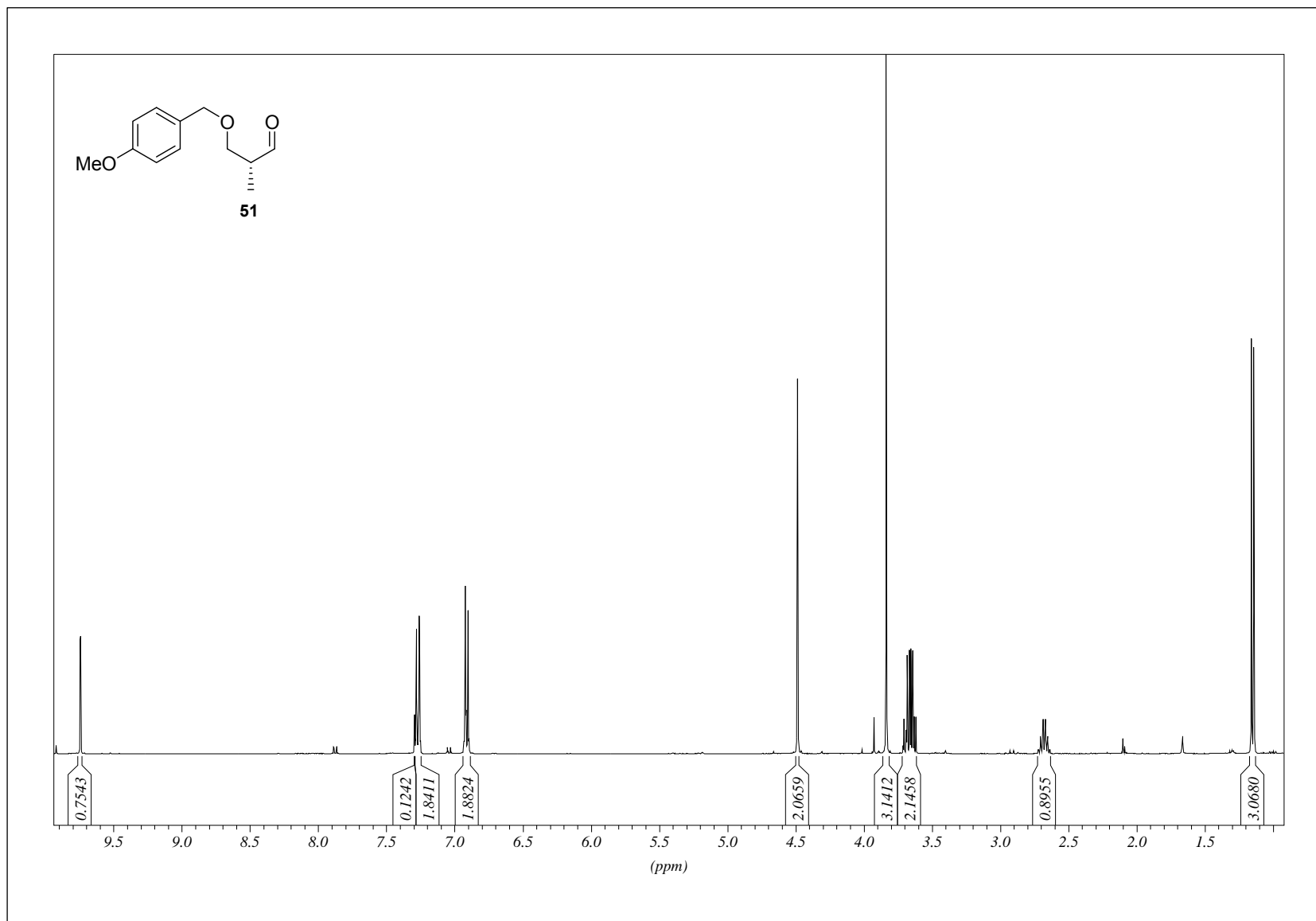
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



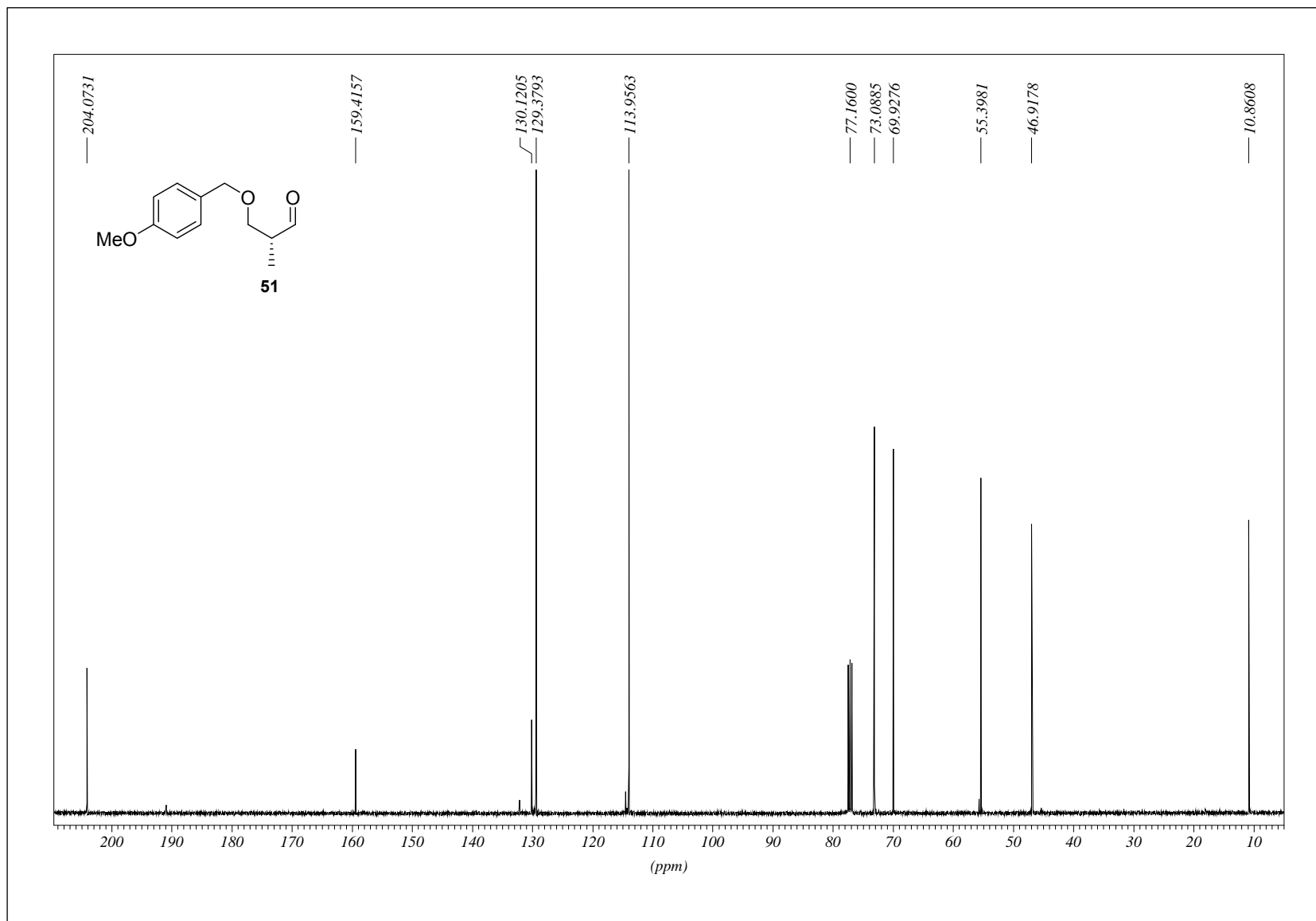
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



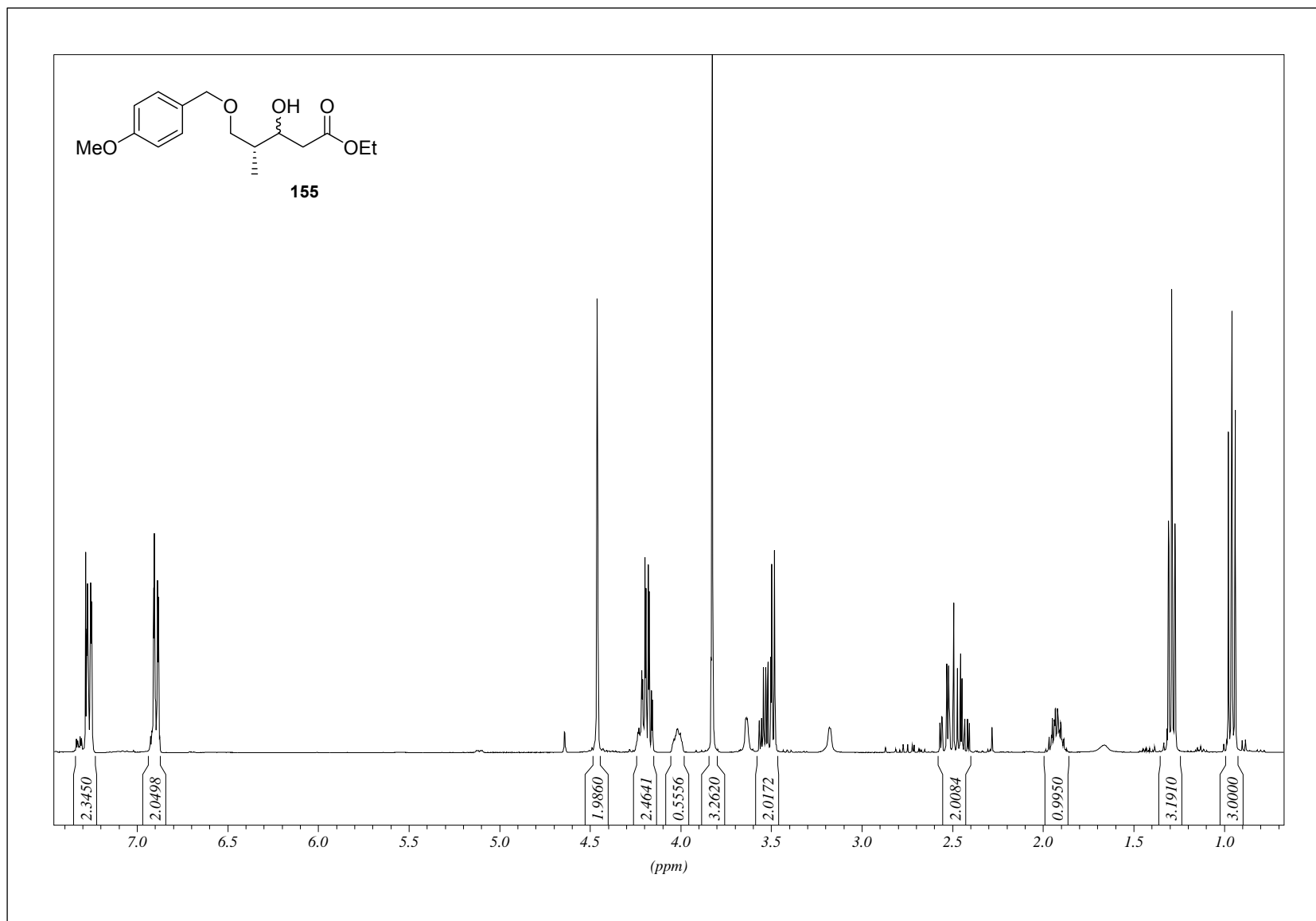
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



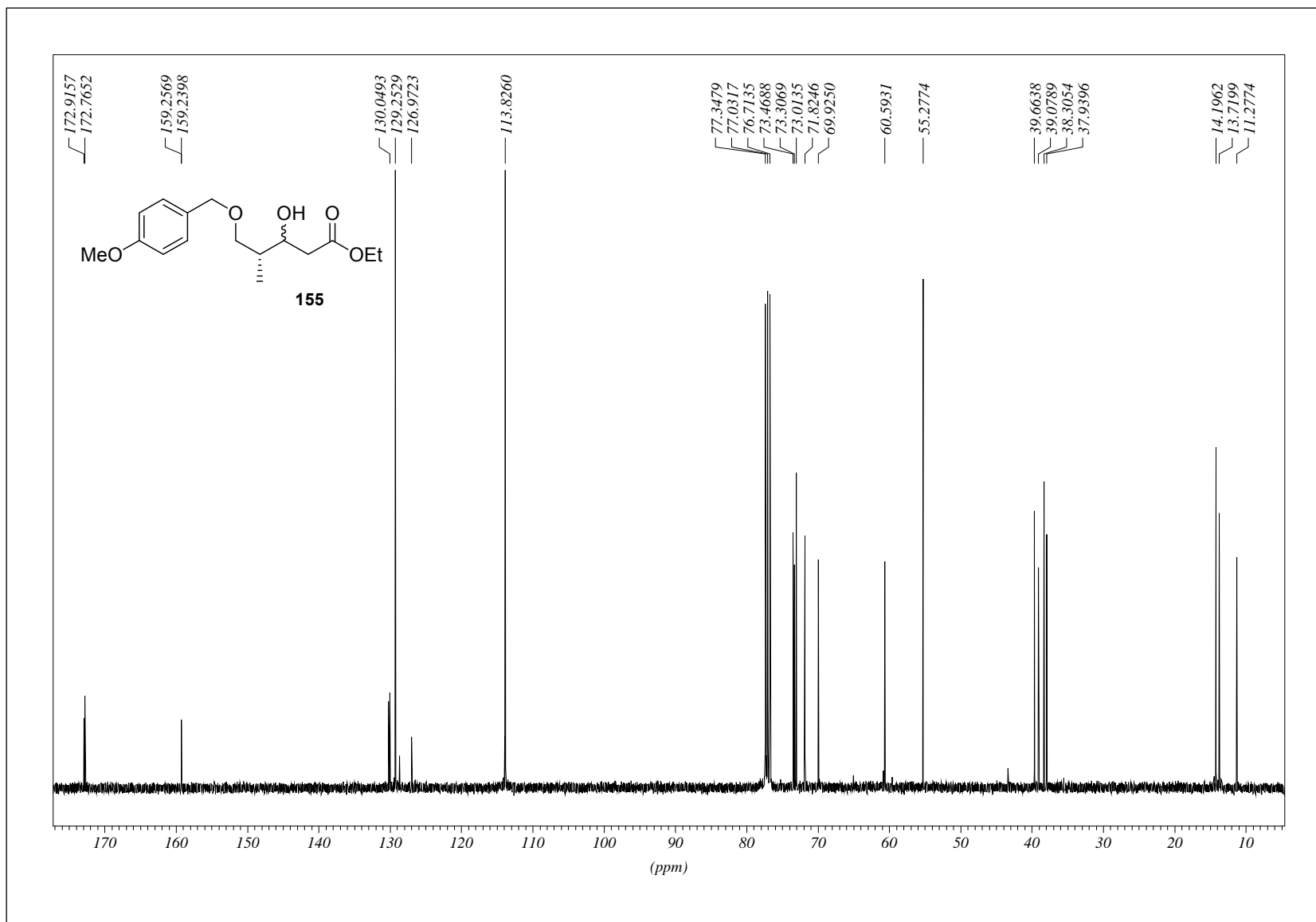
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



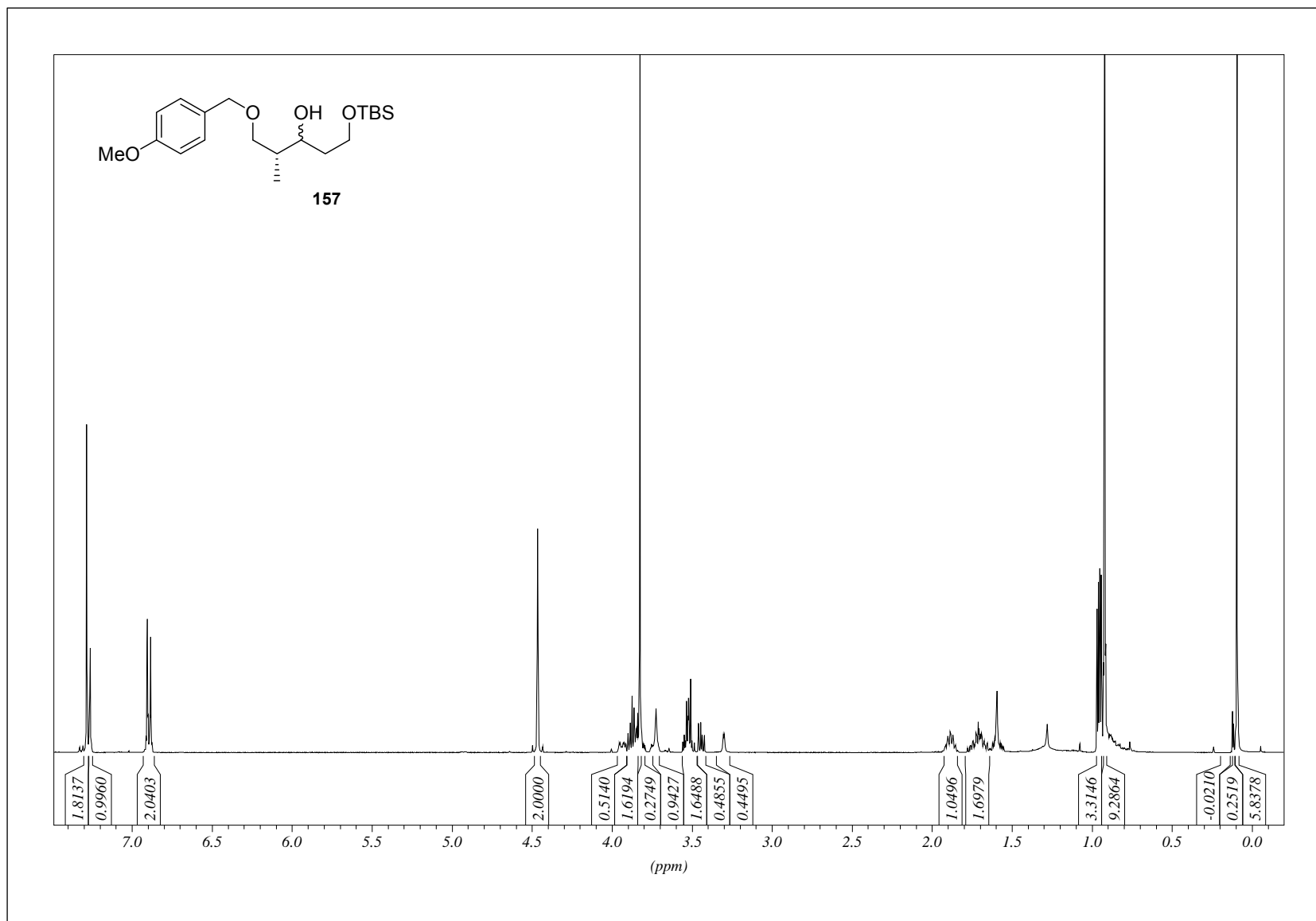
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



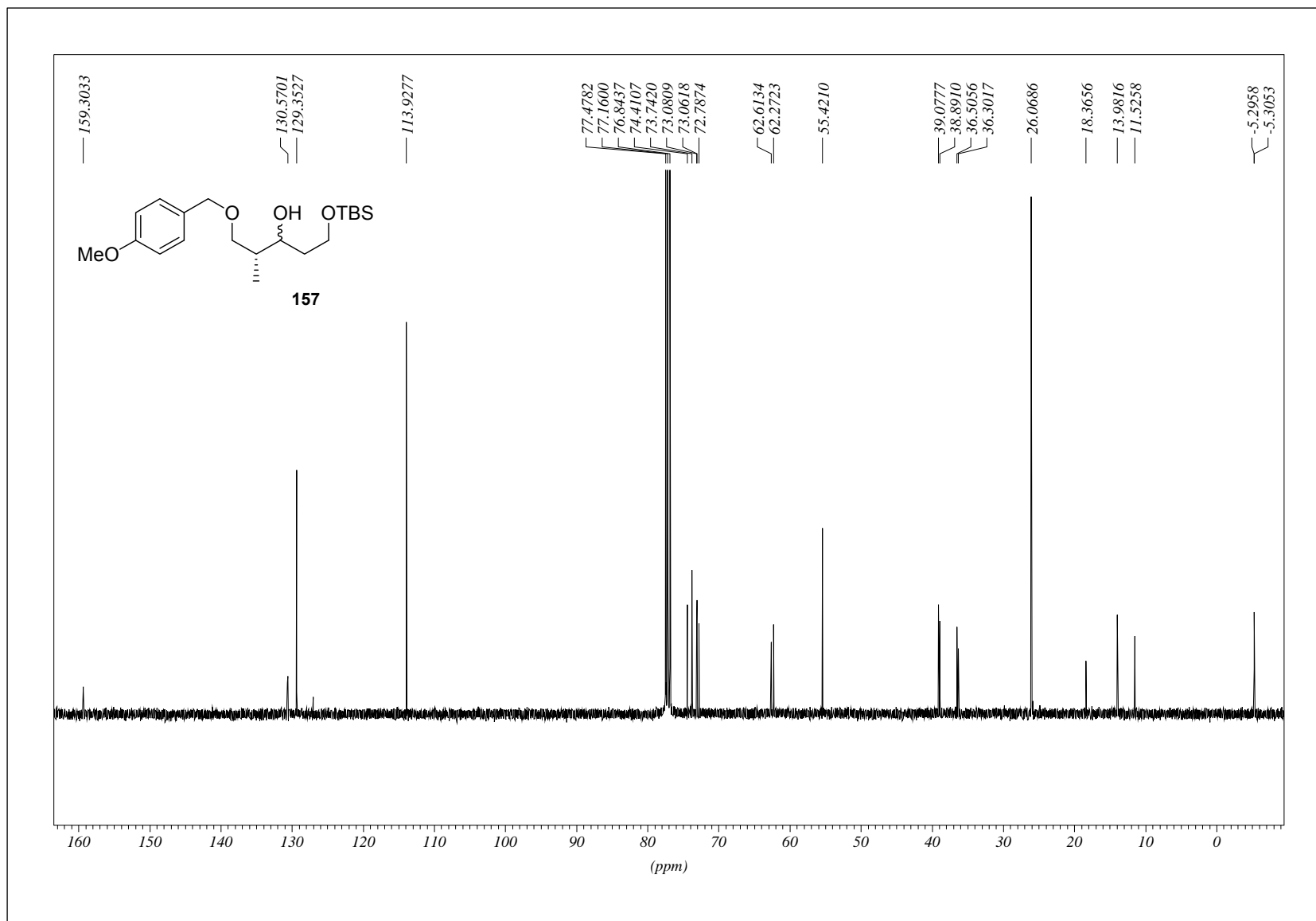
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1

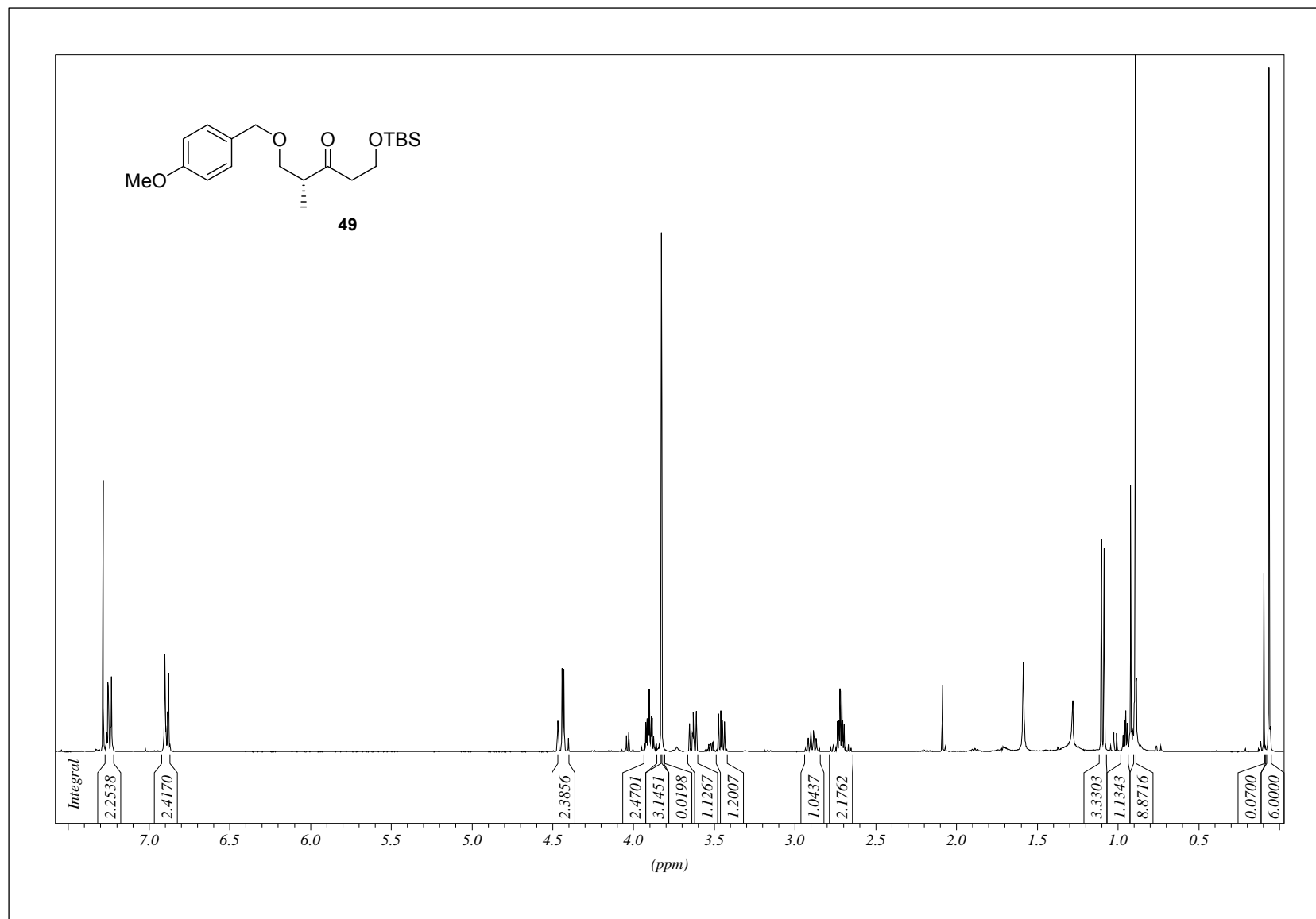


# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1

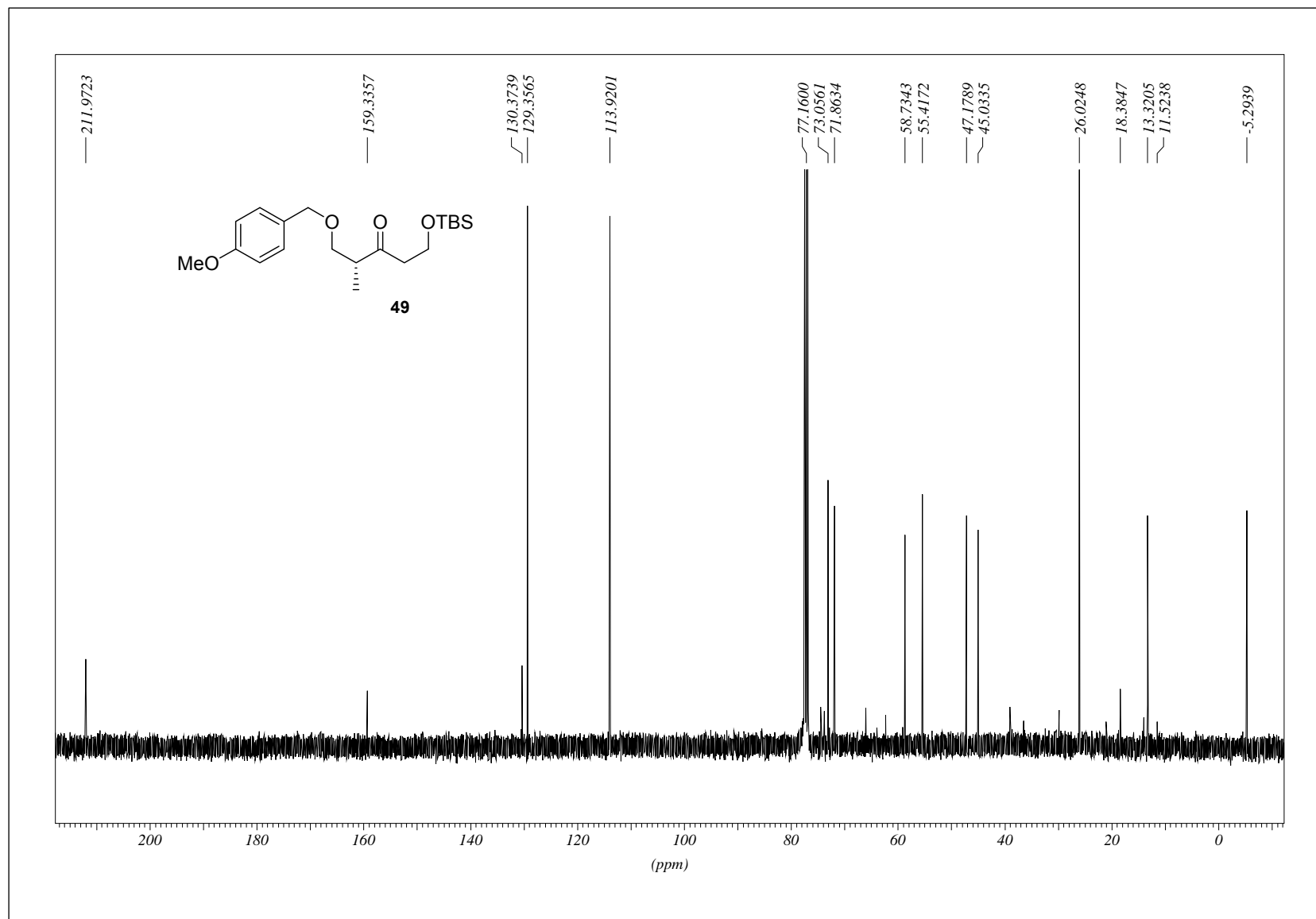




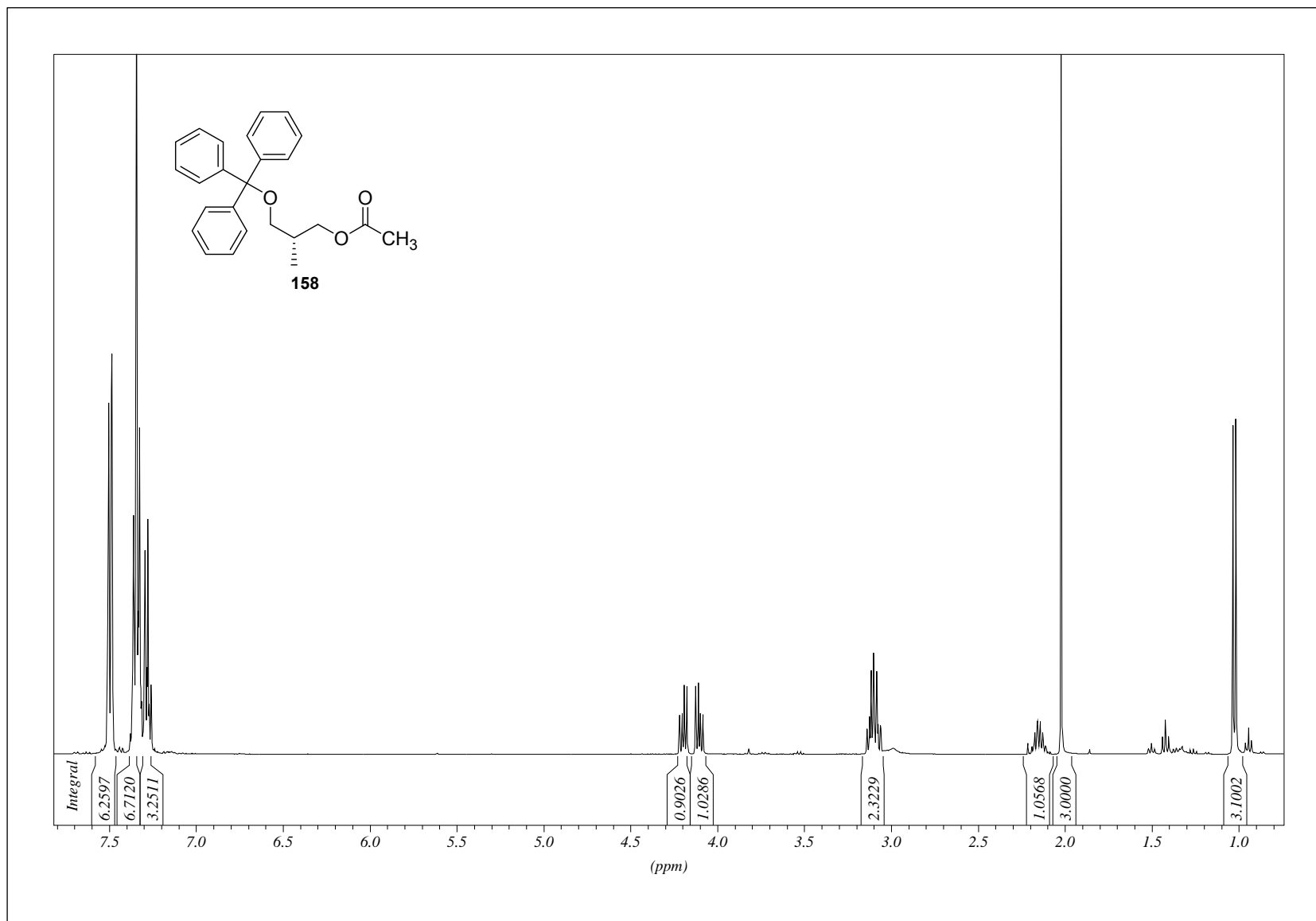
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



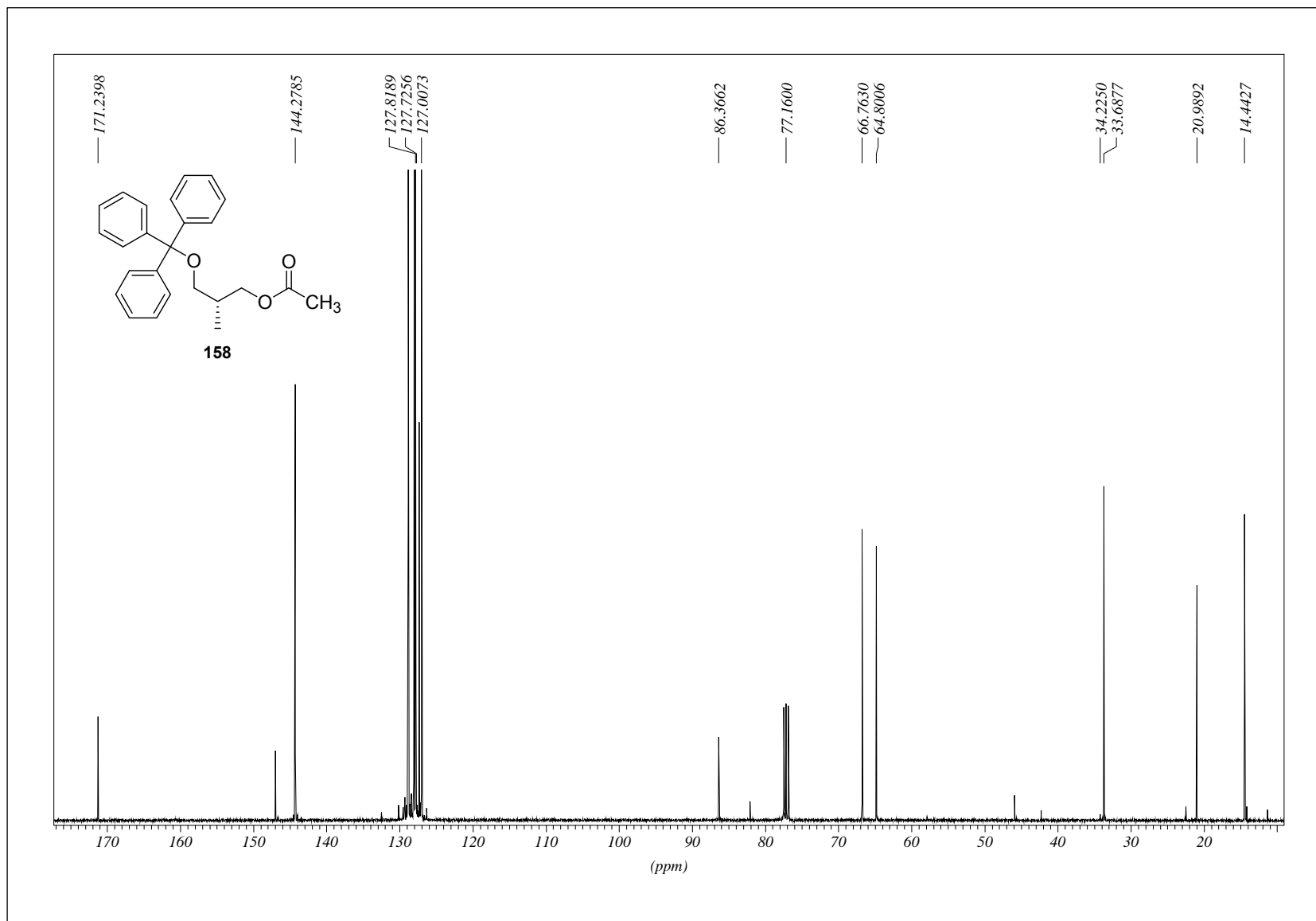
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.1



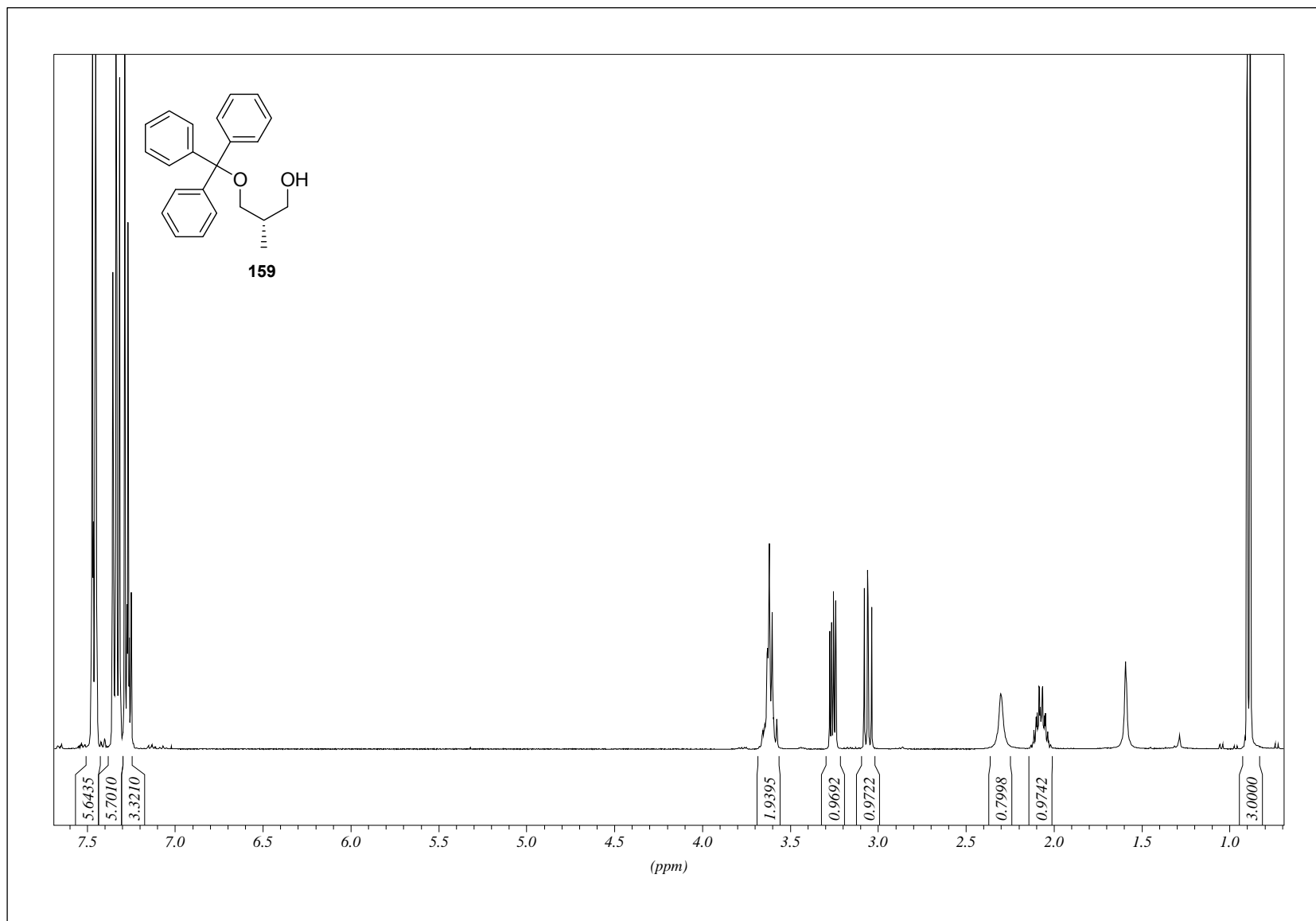
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



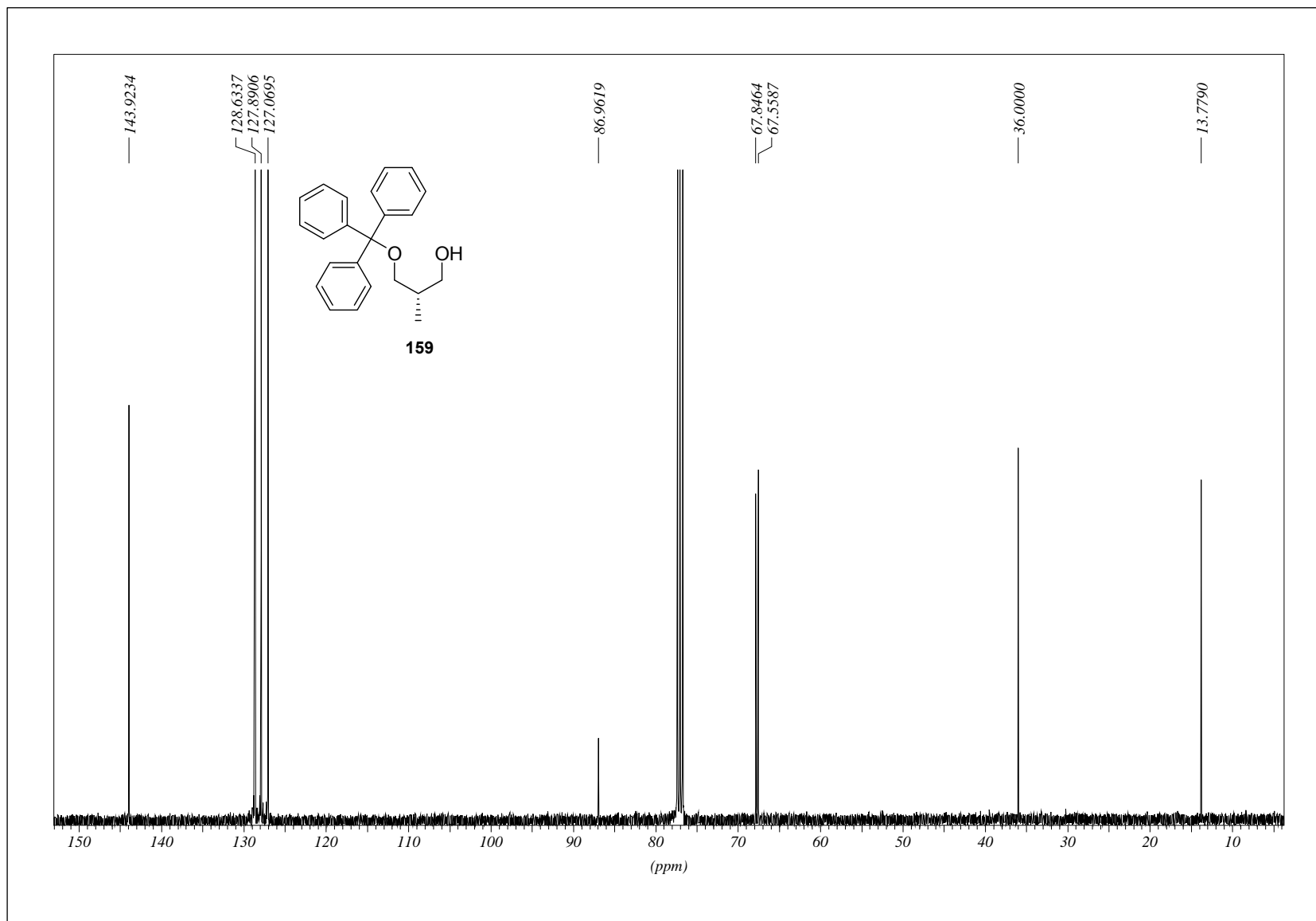
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



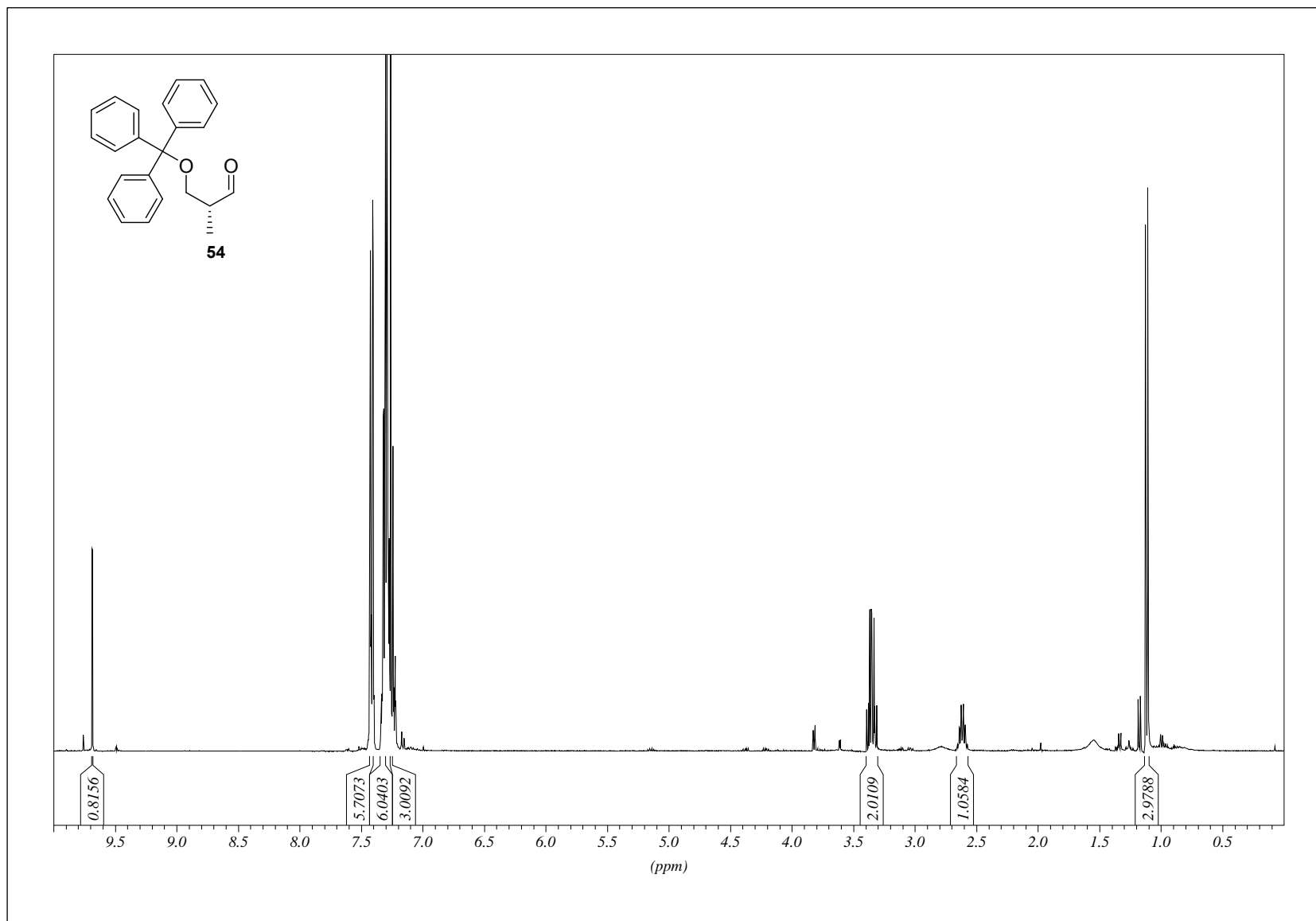
## 276



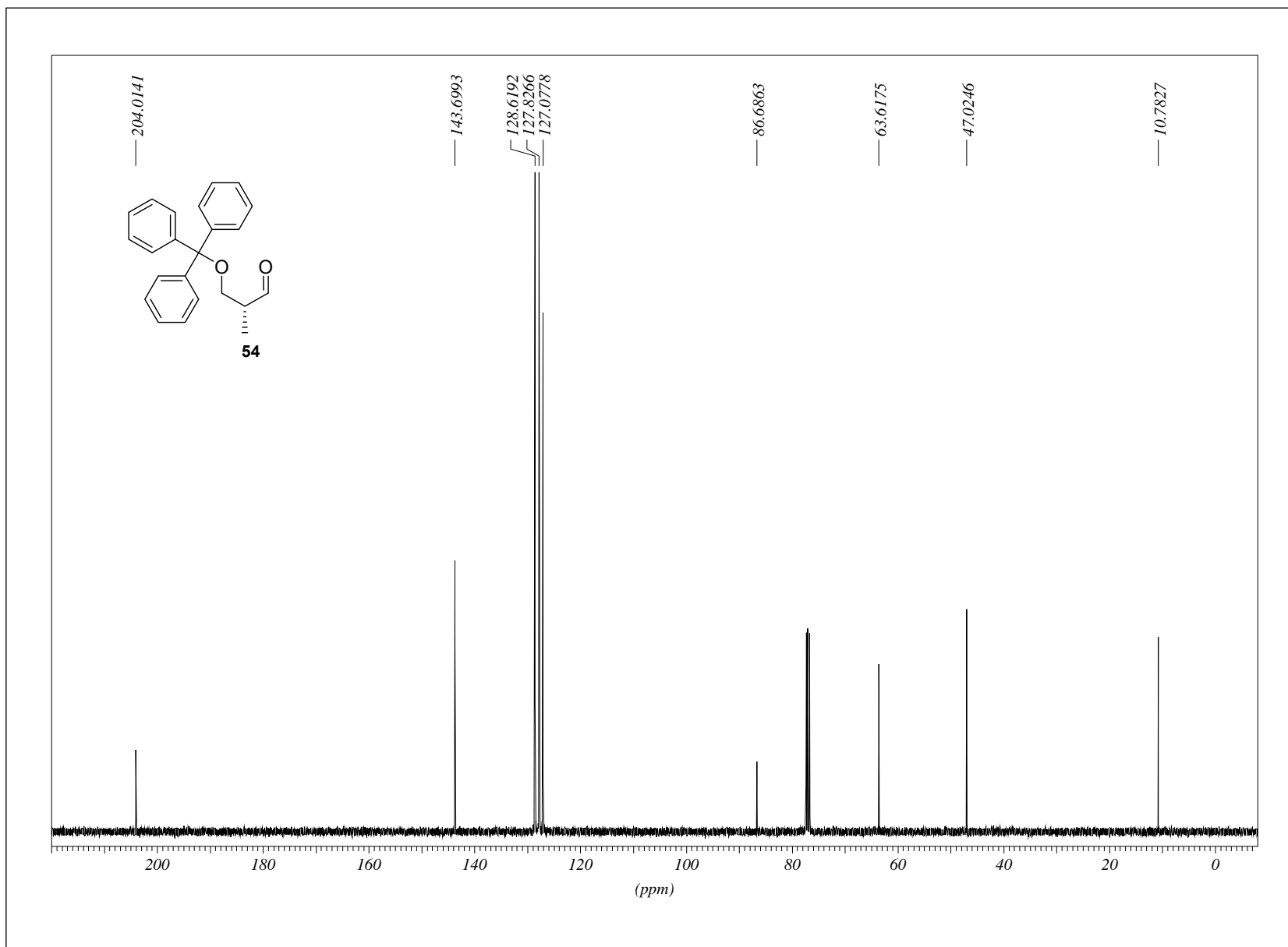
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2

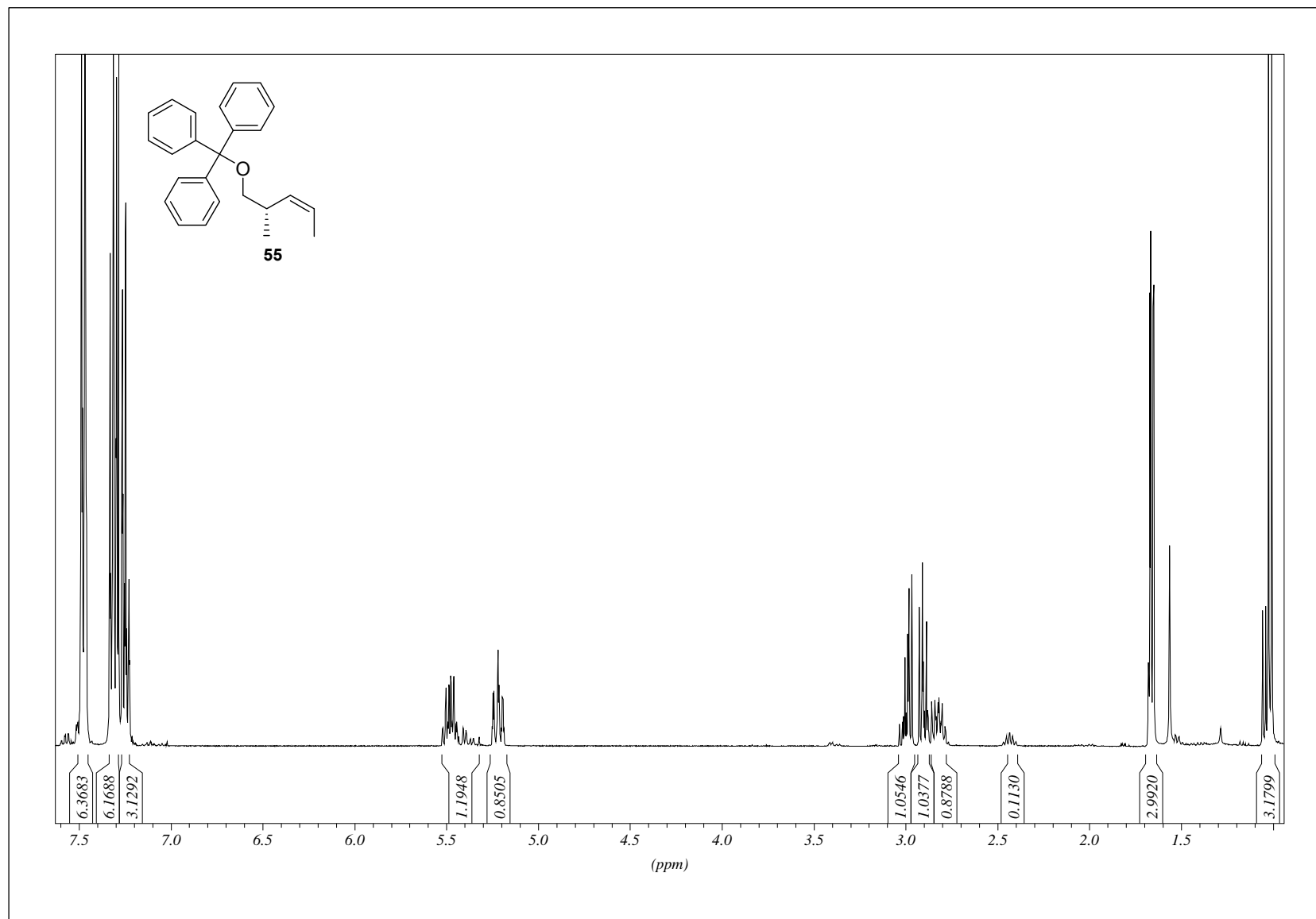


## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2

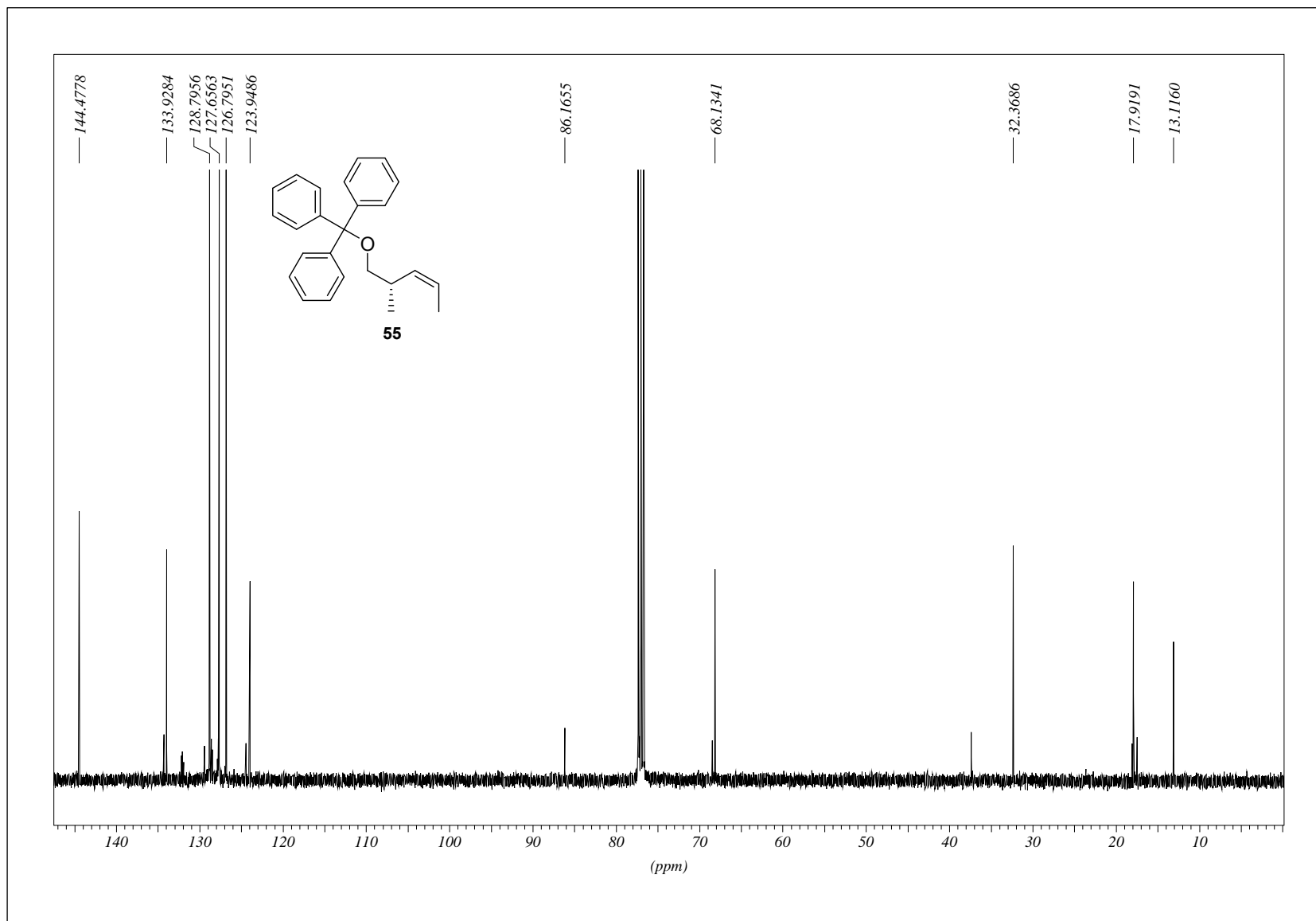




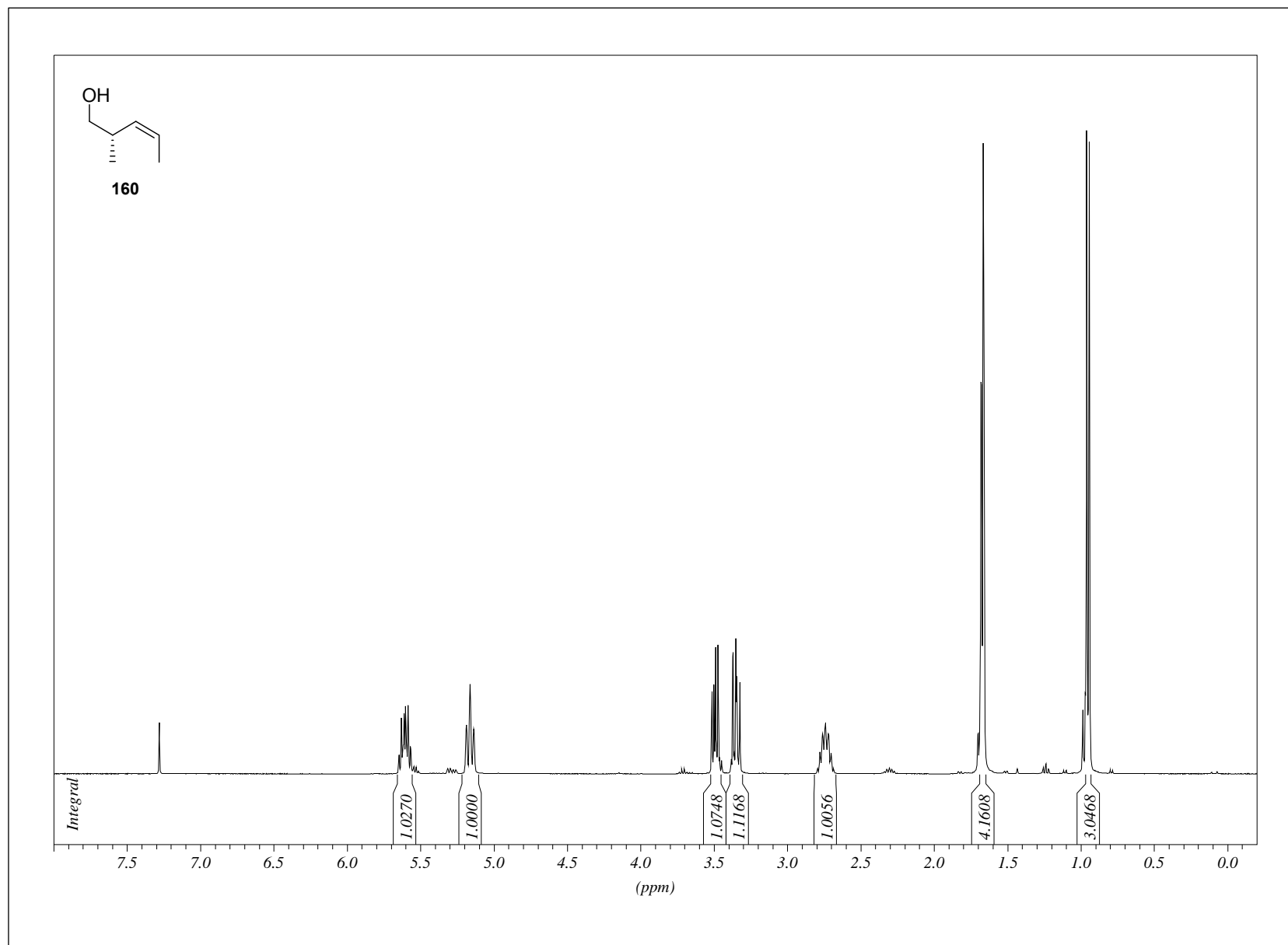
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



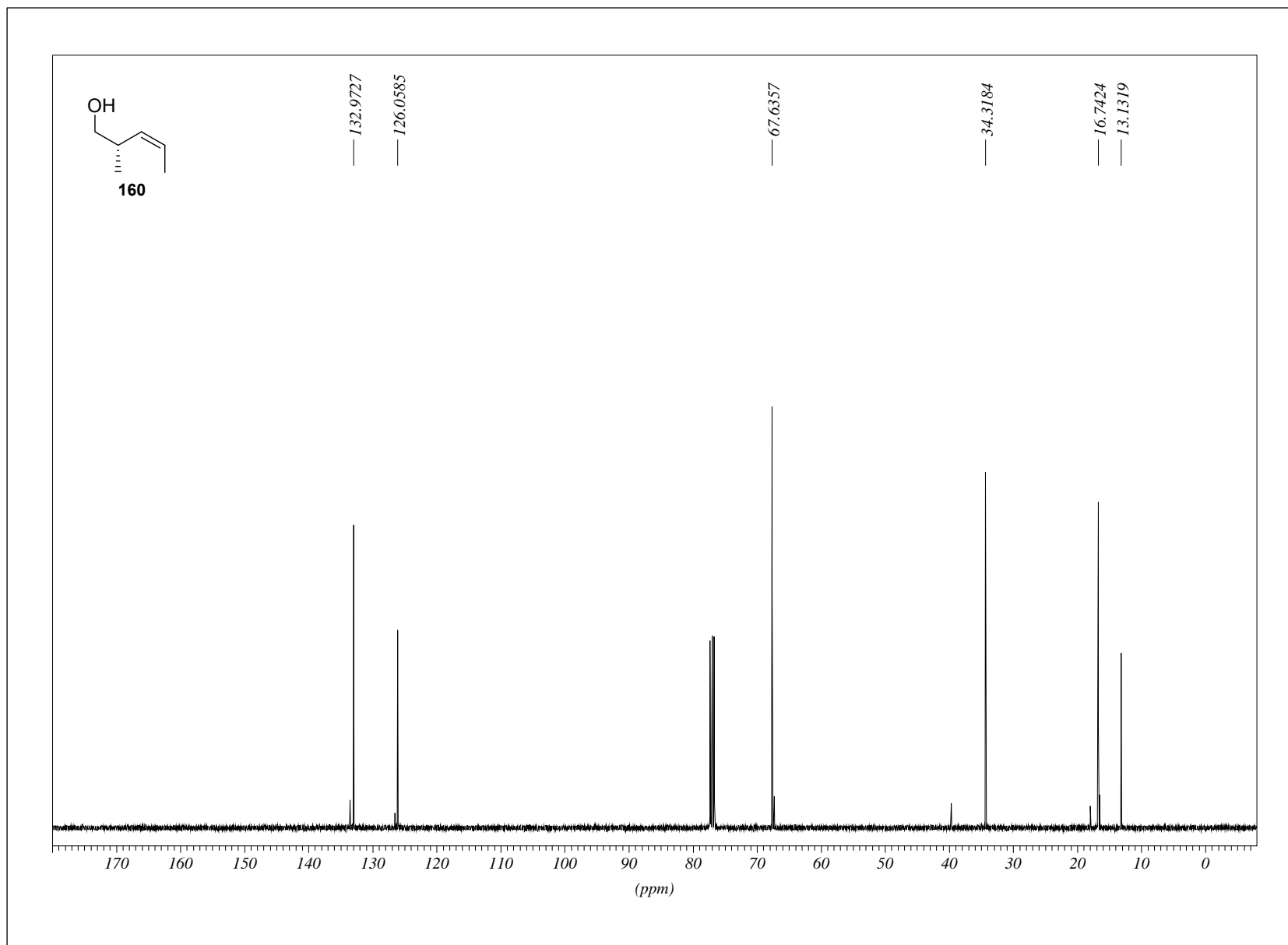
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



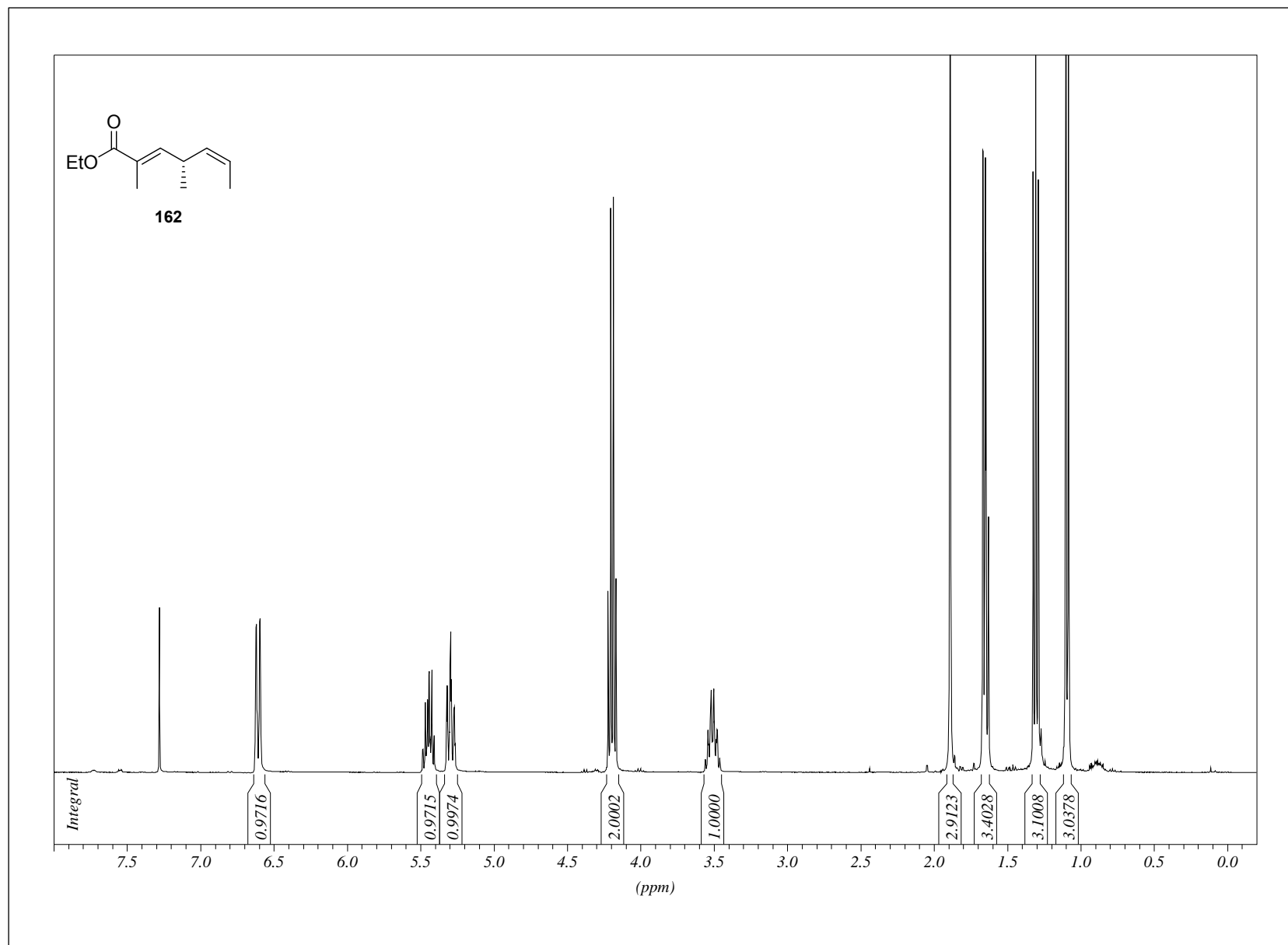
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



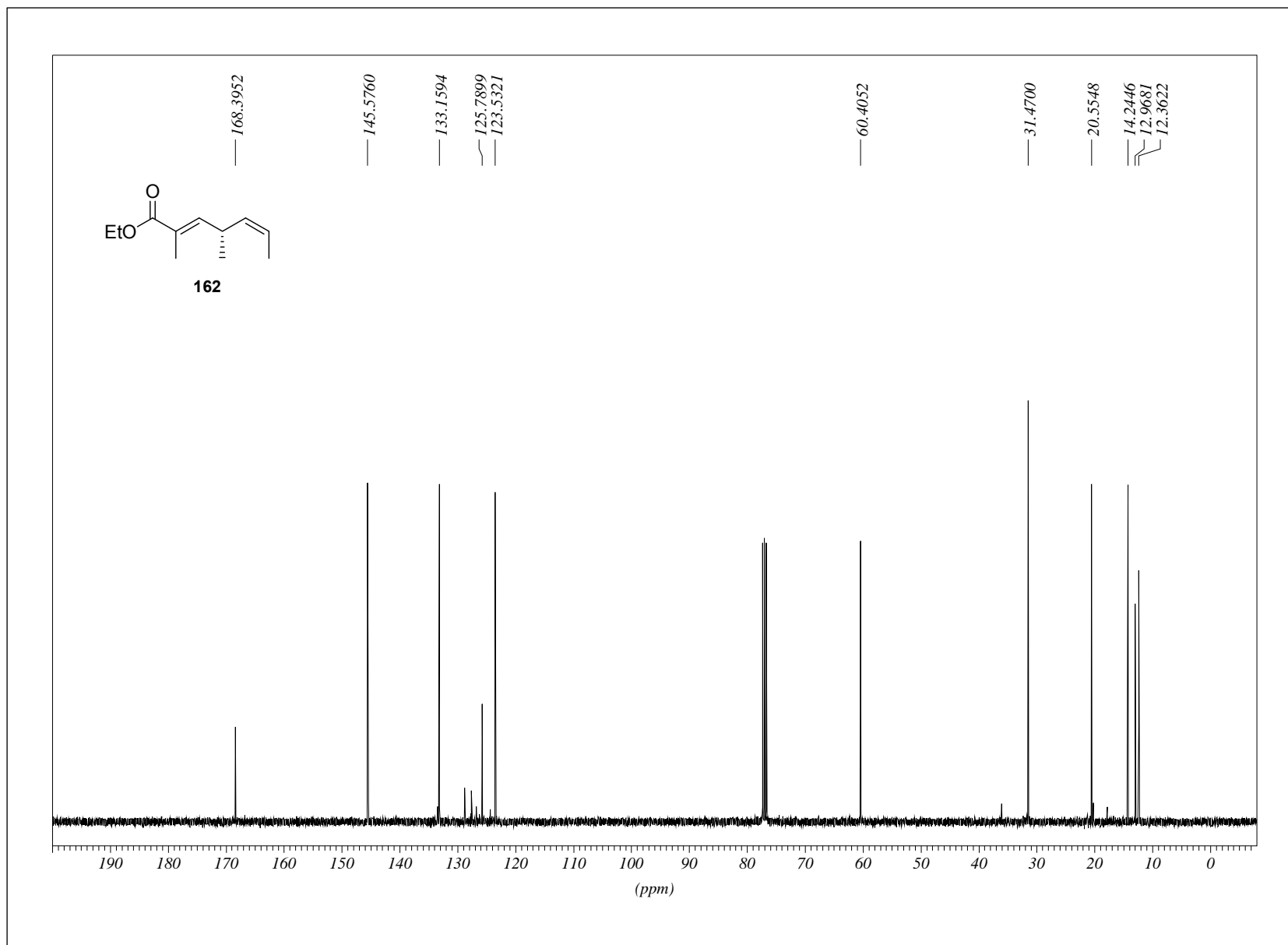
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



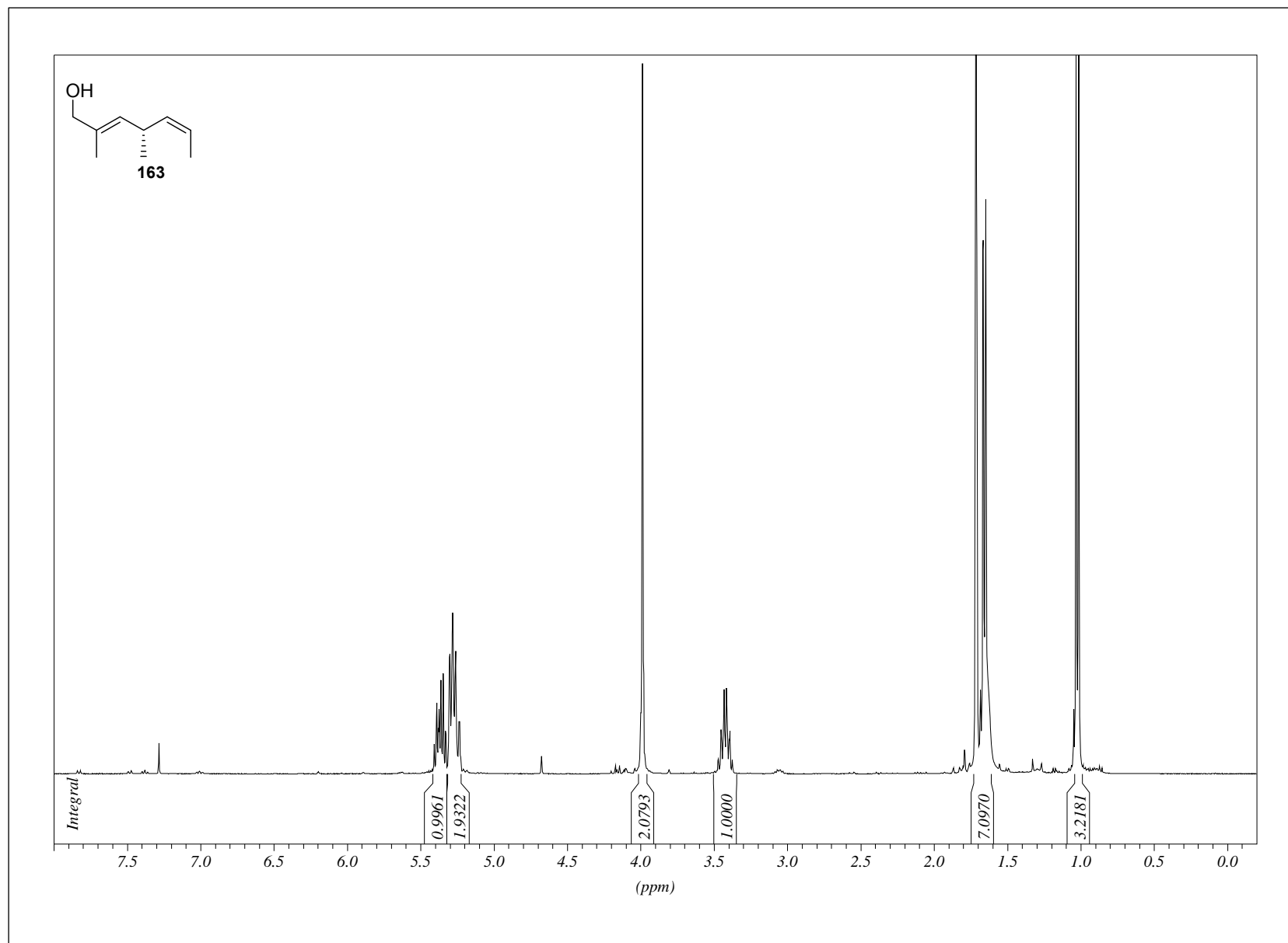
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



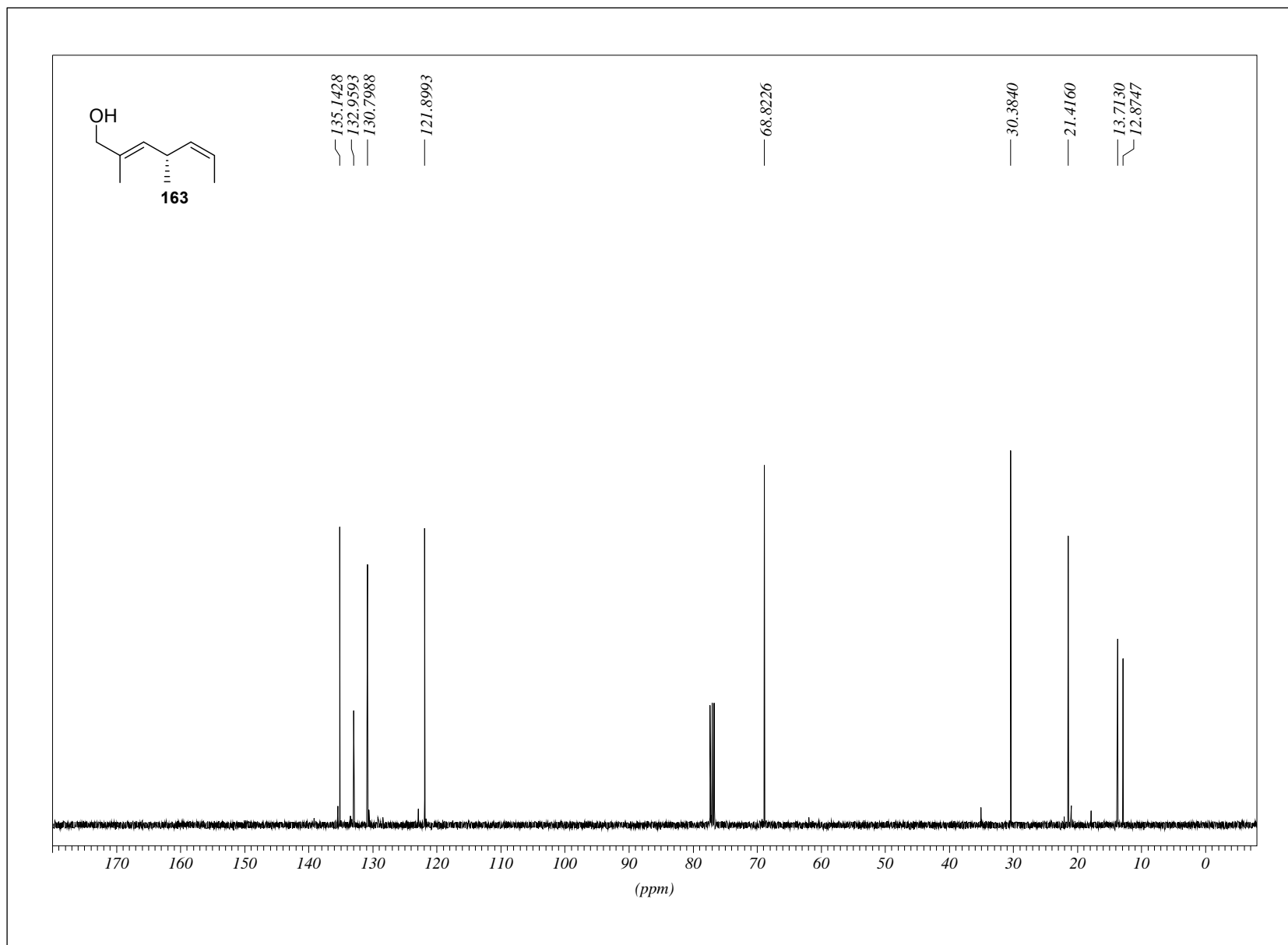
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2

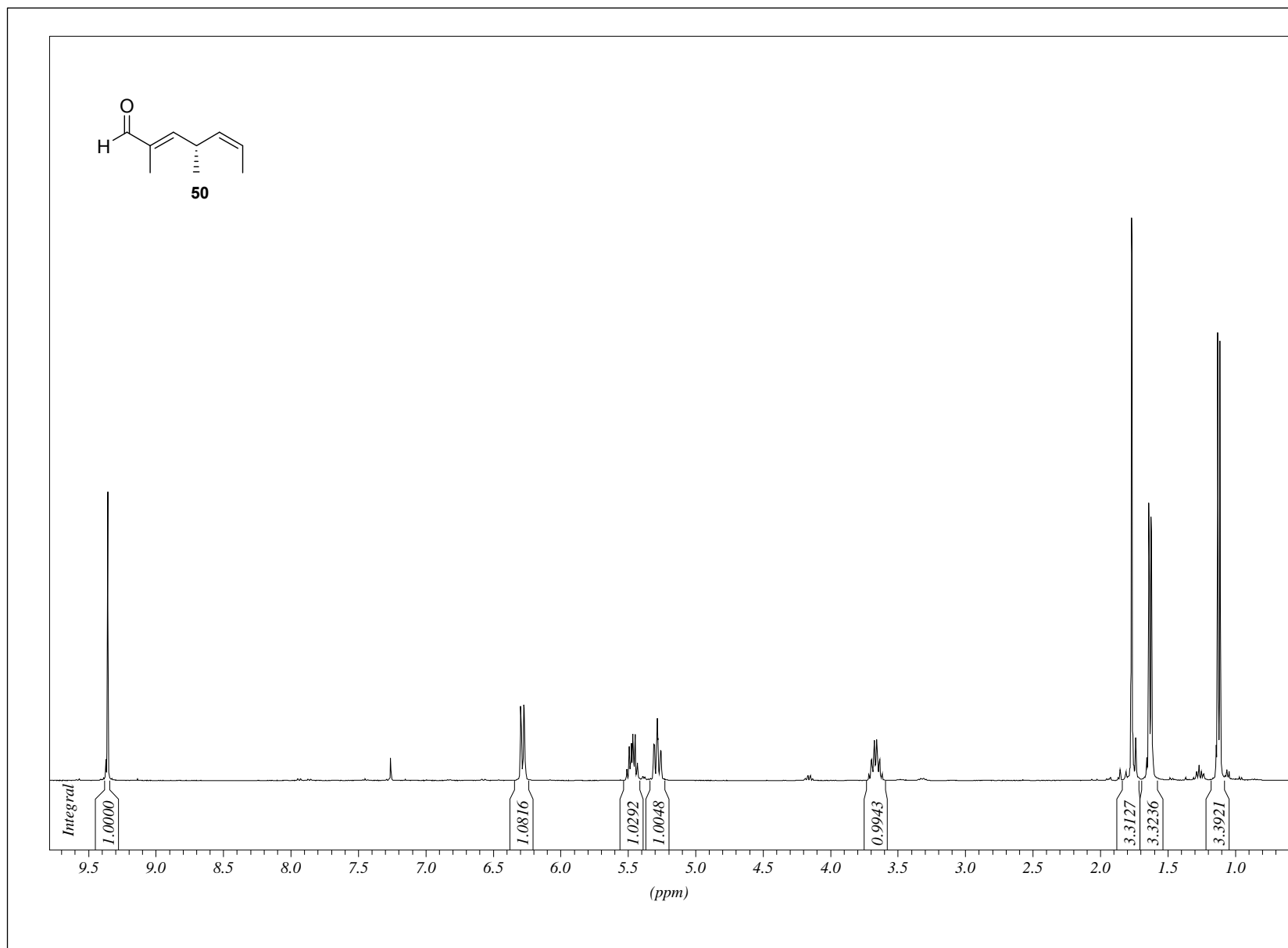


## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2

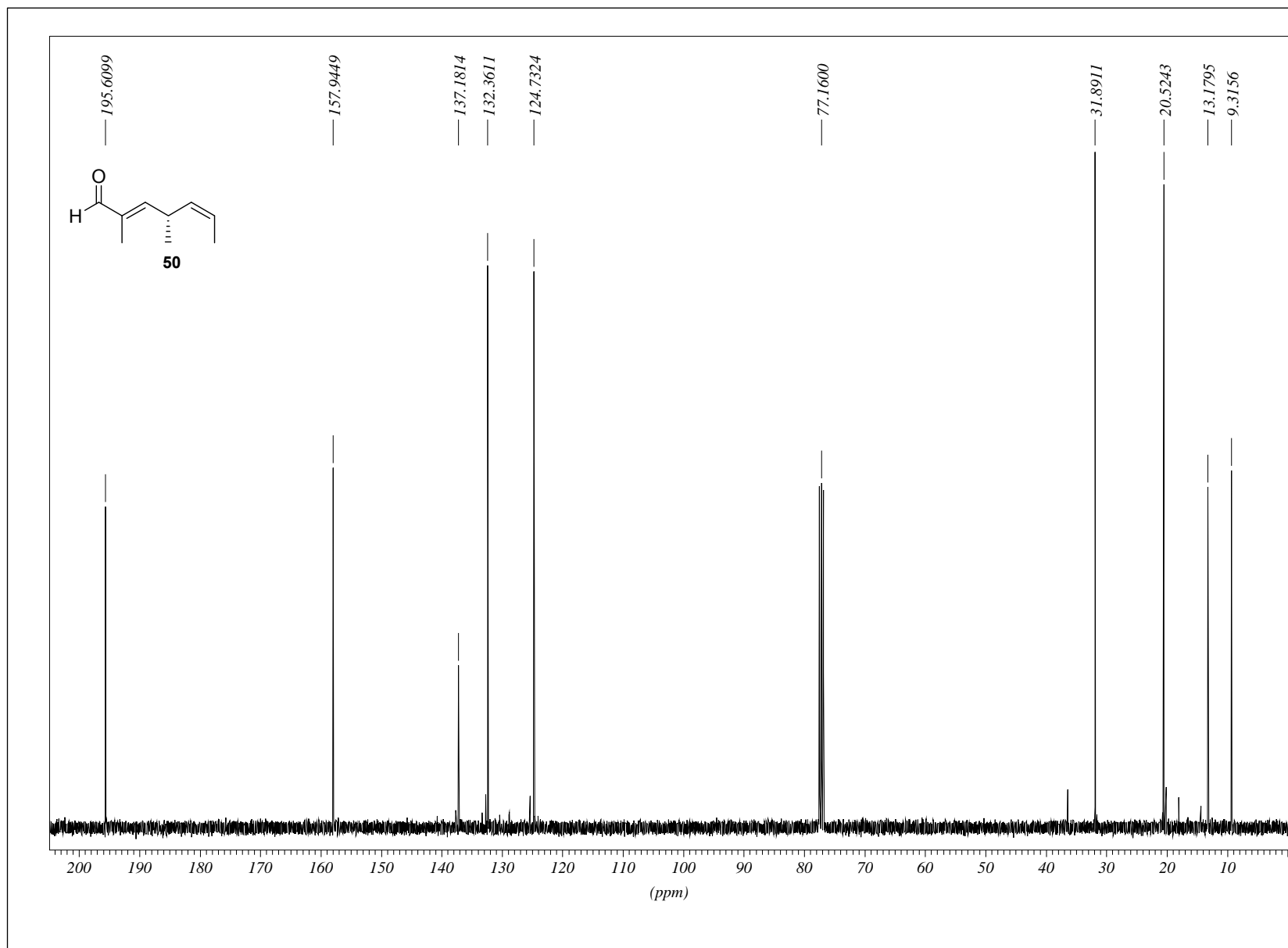




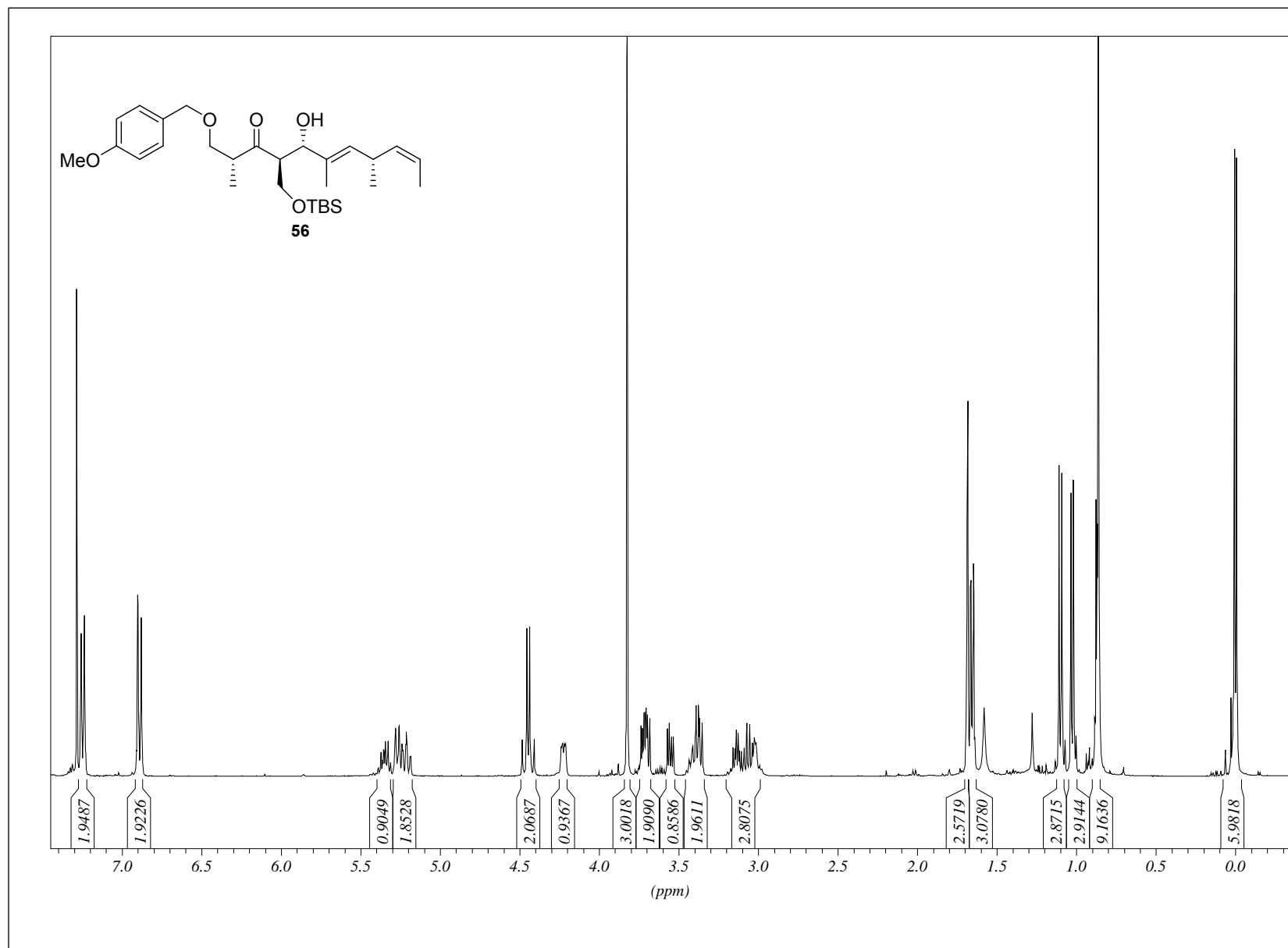
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



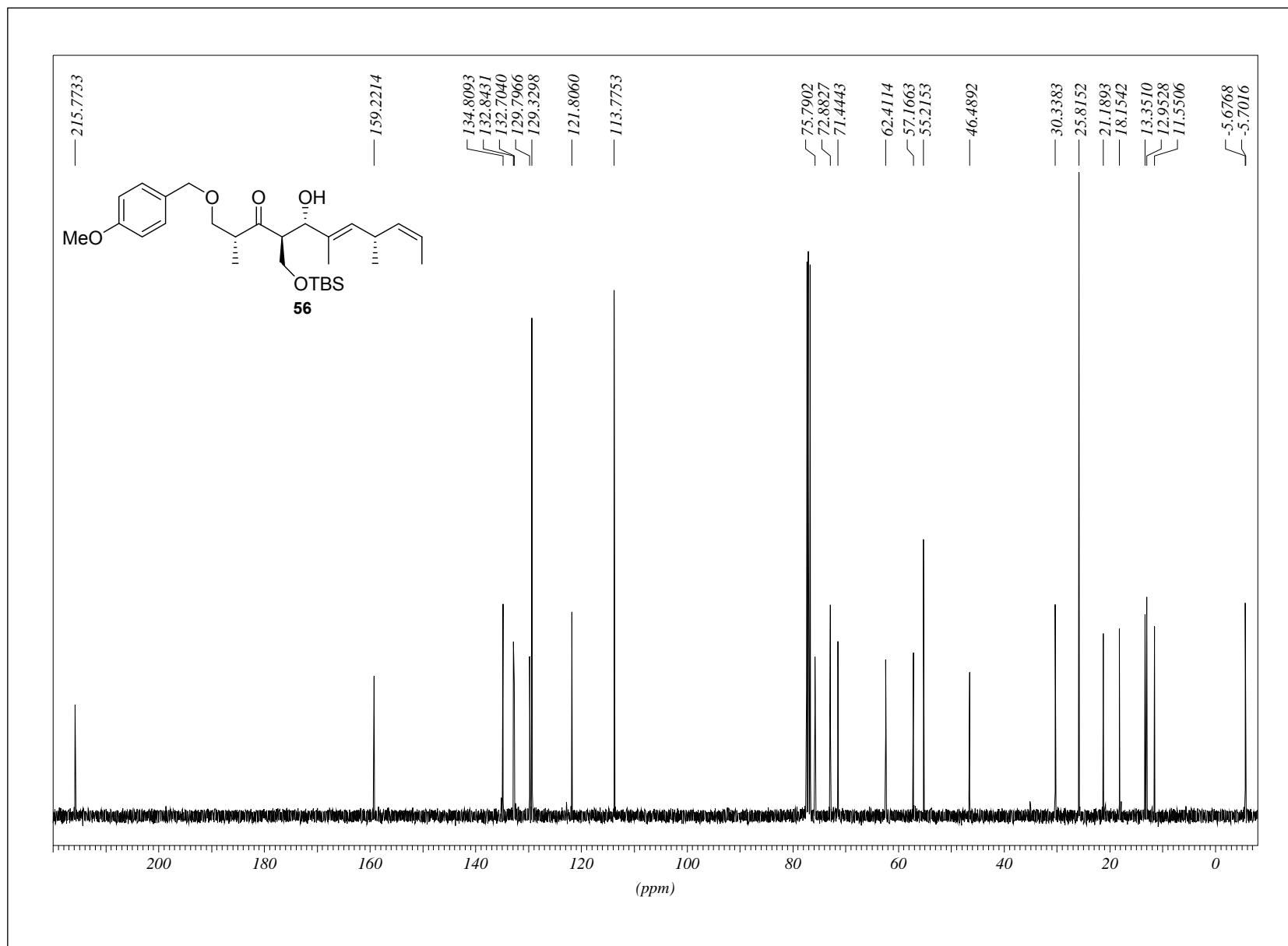
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.2



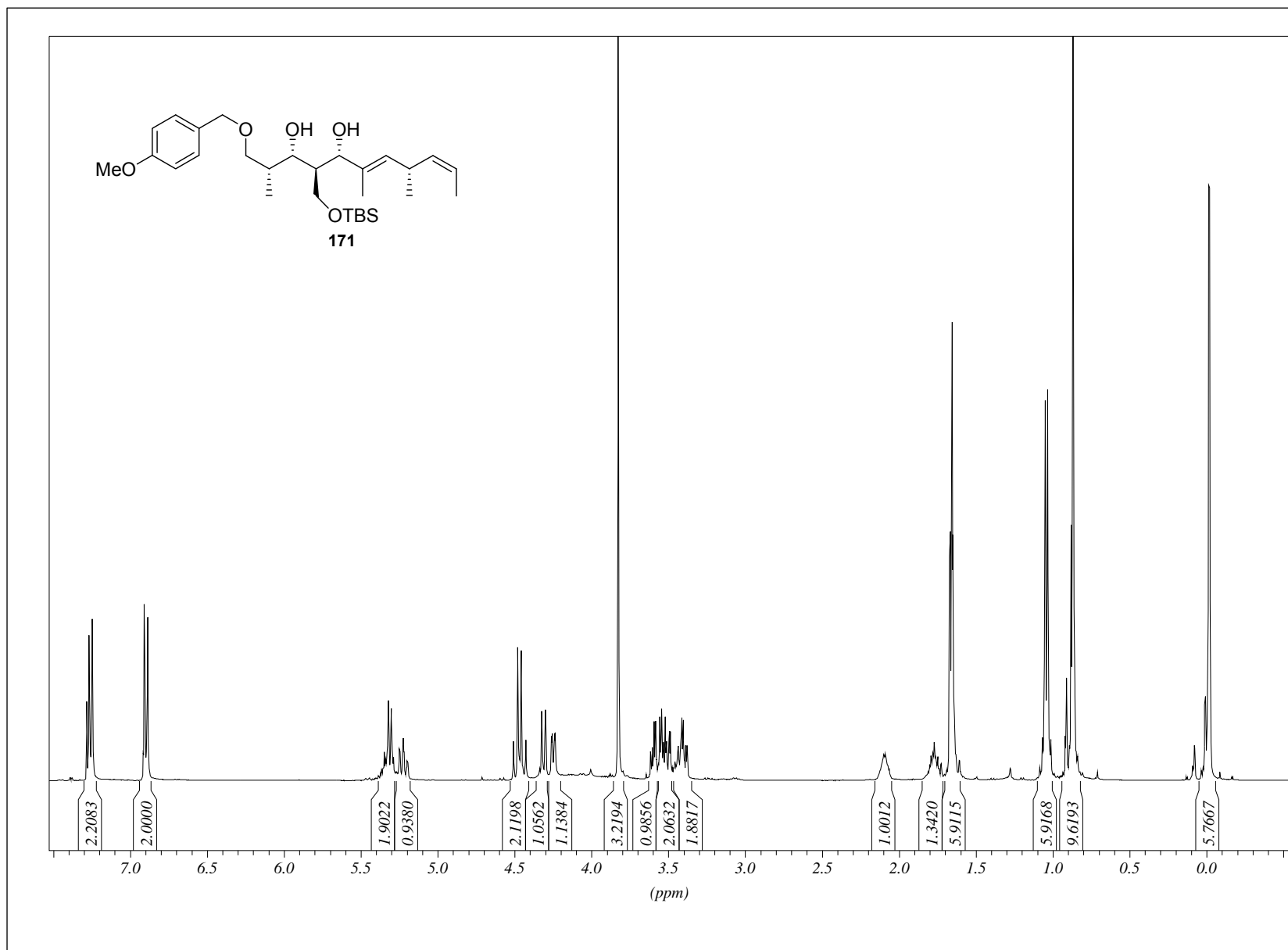
### 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



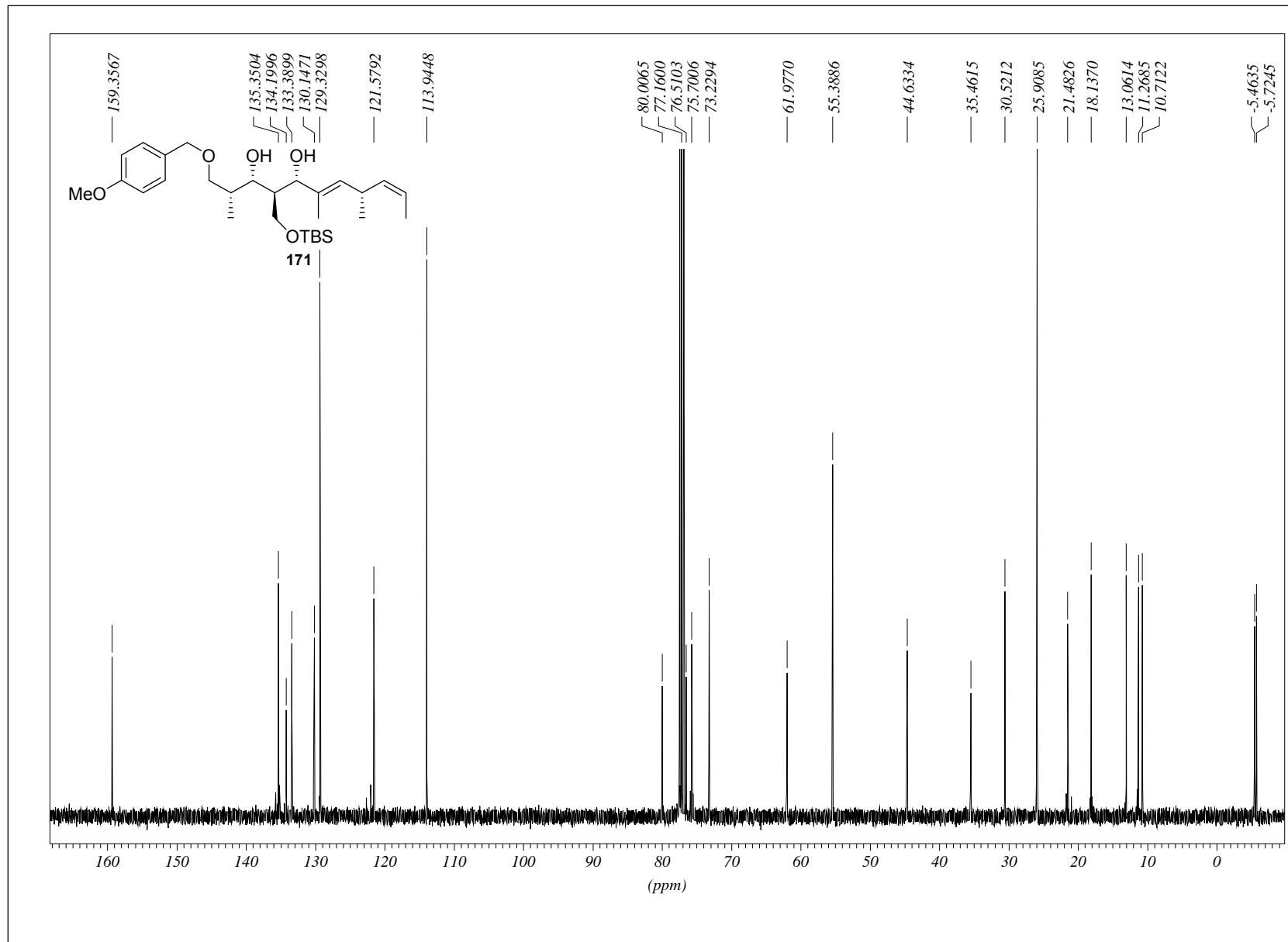
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



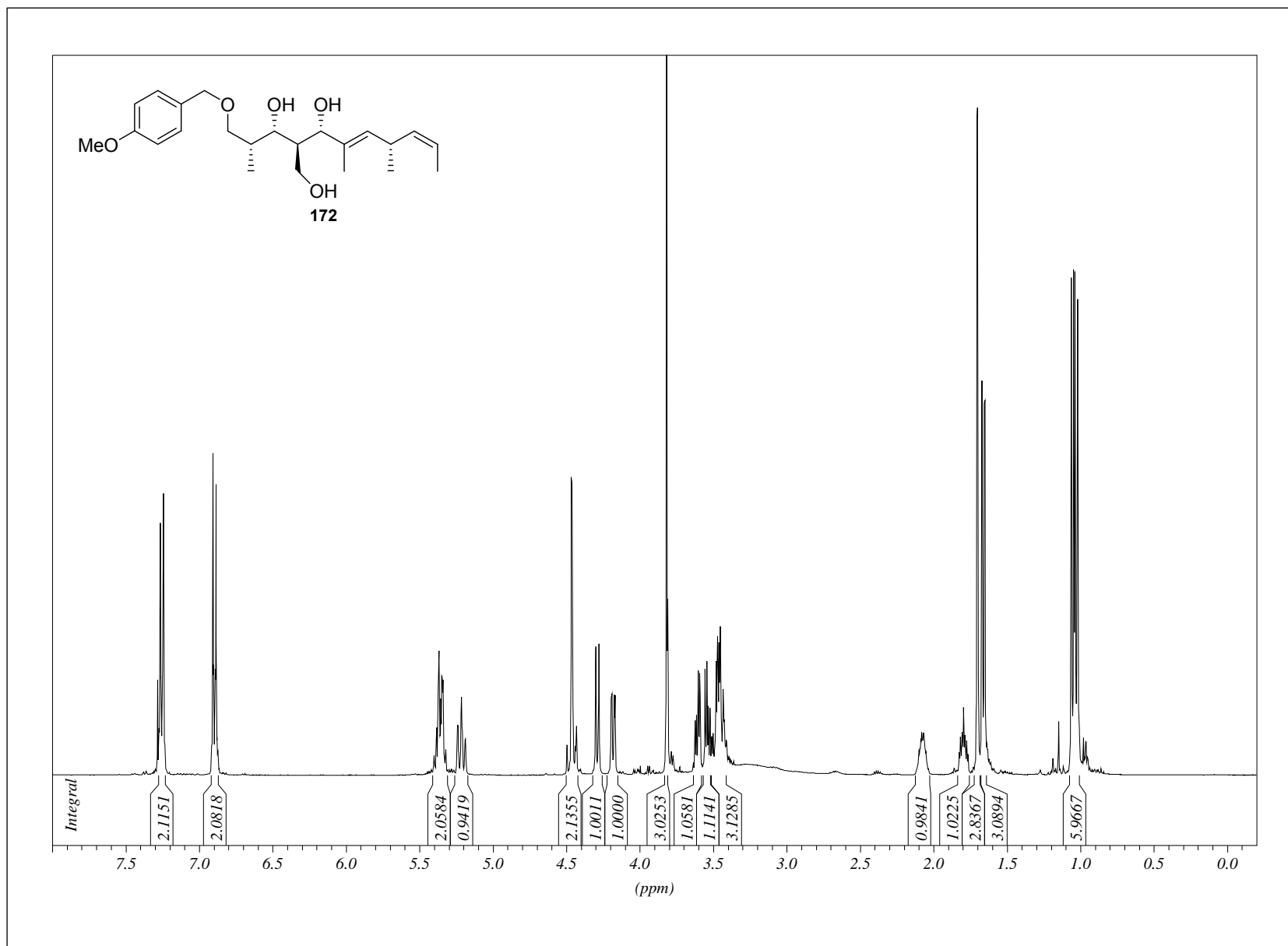
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



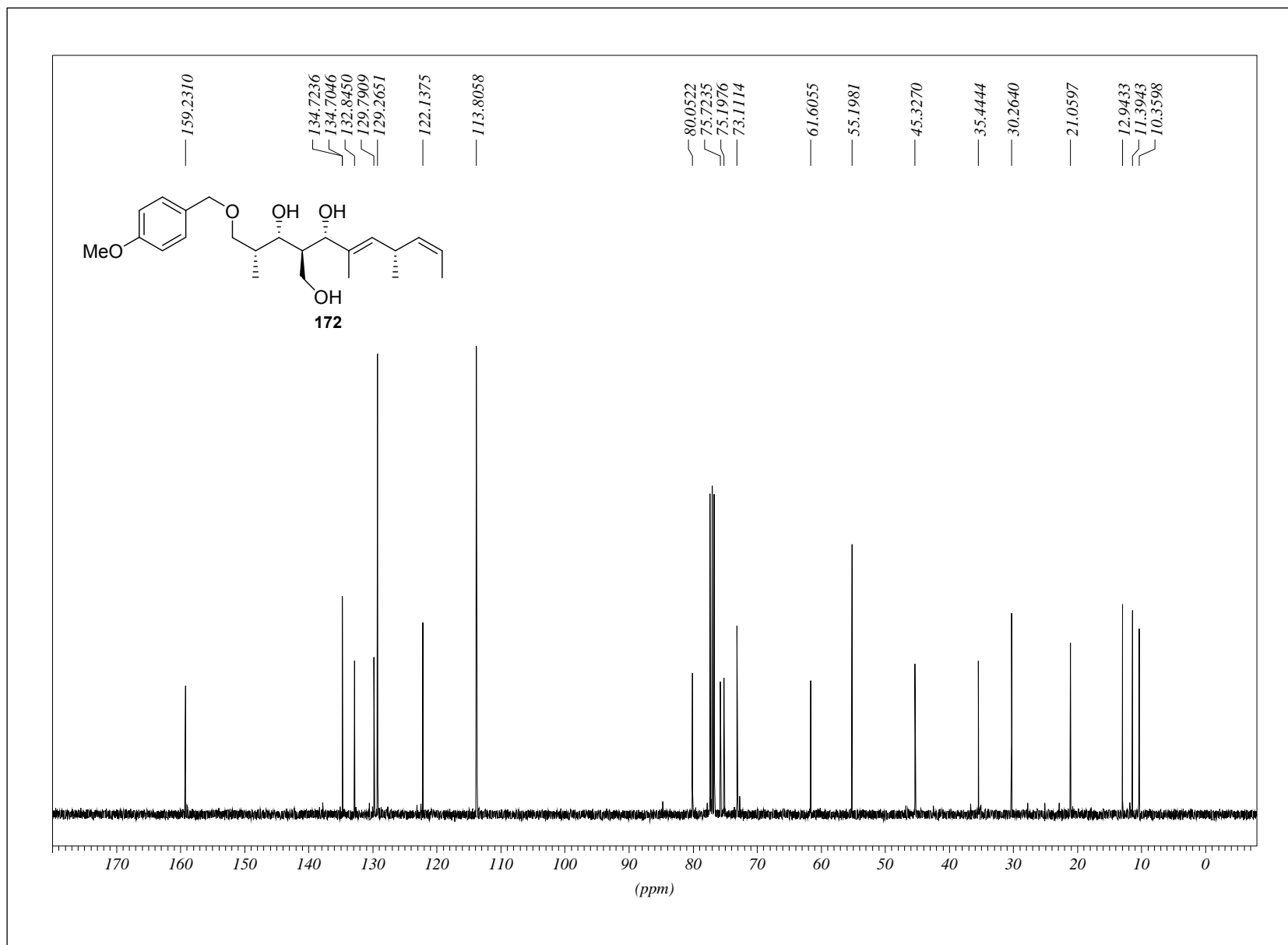
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



### 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3

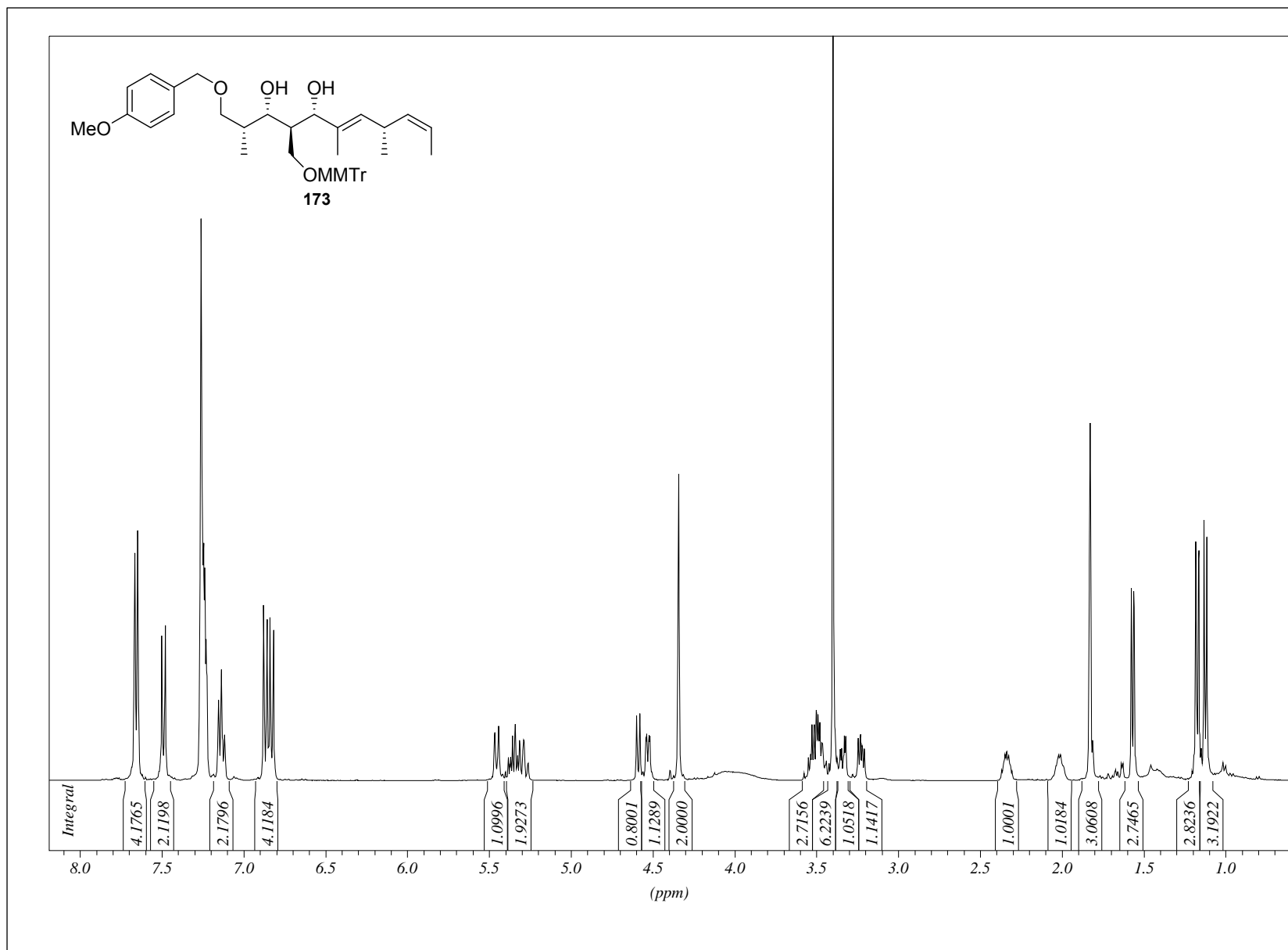


# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3

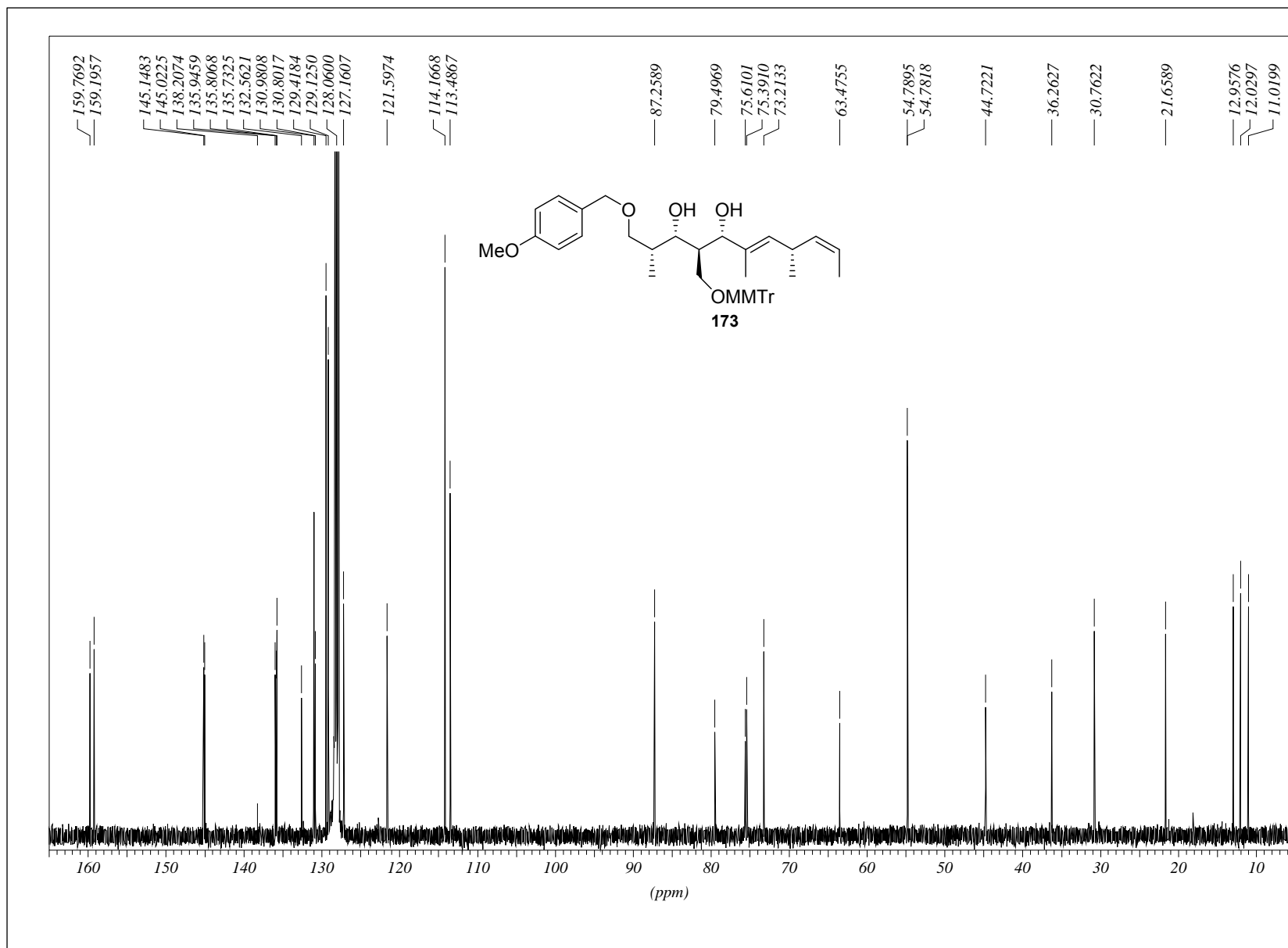




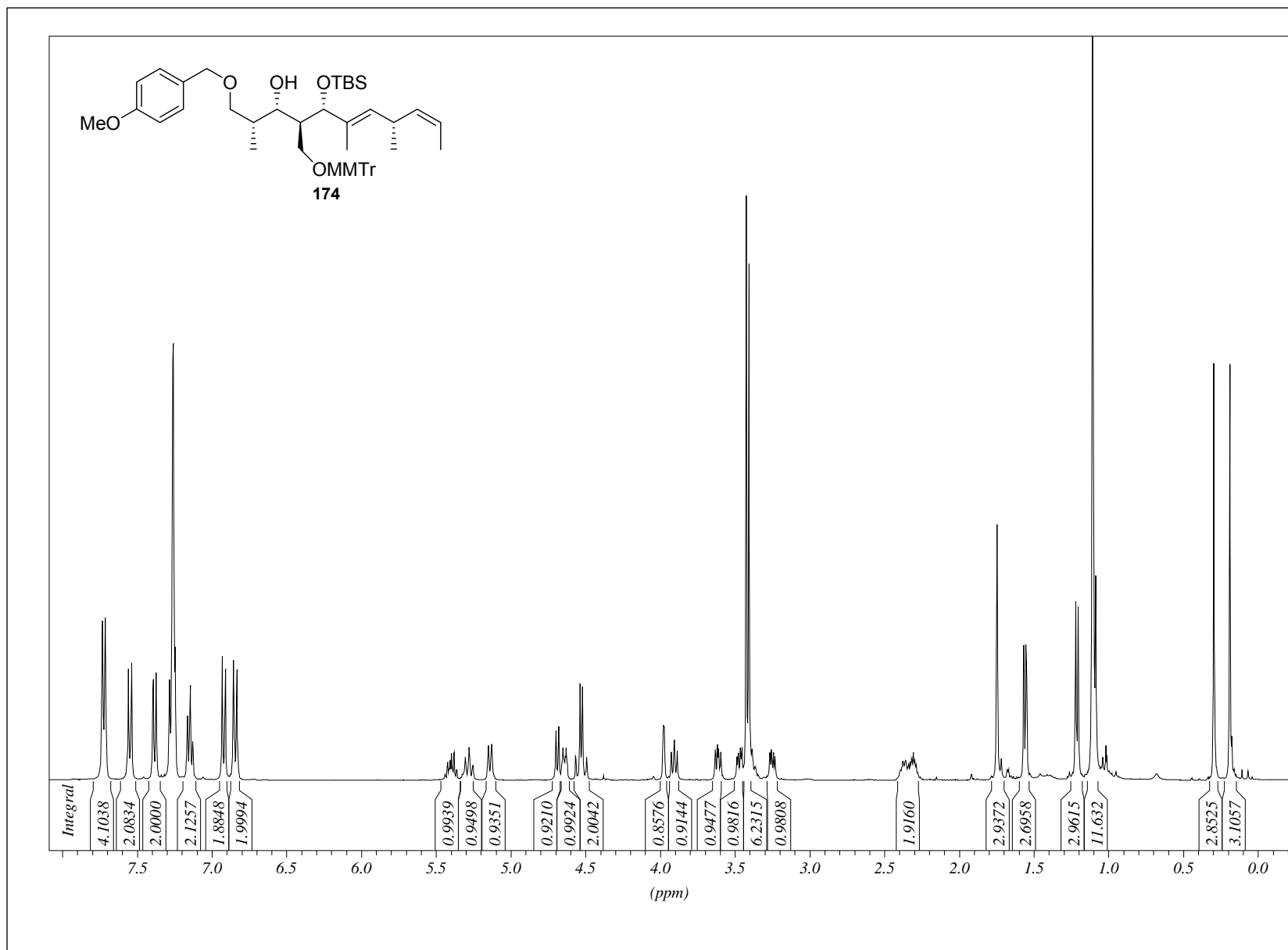
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



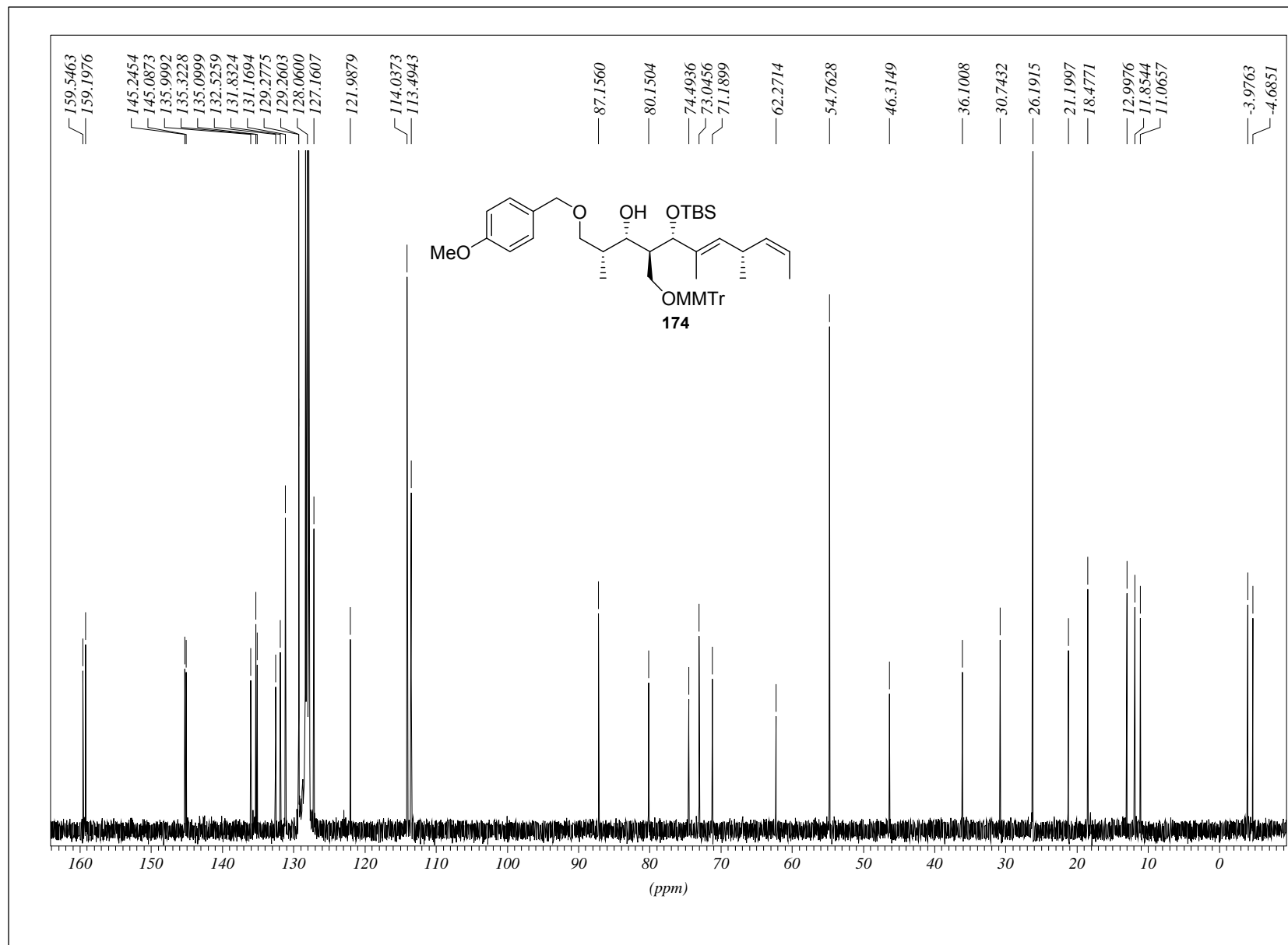
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



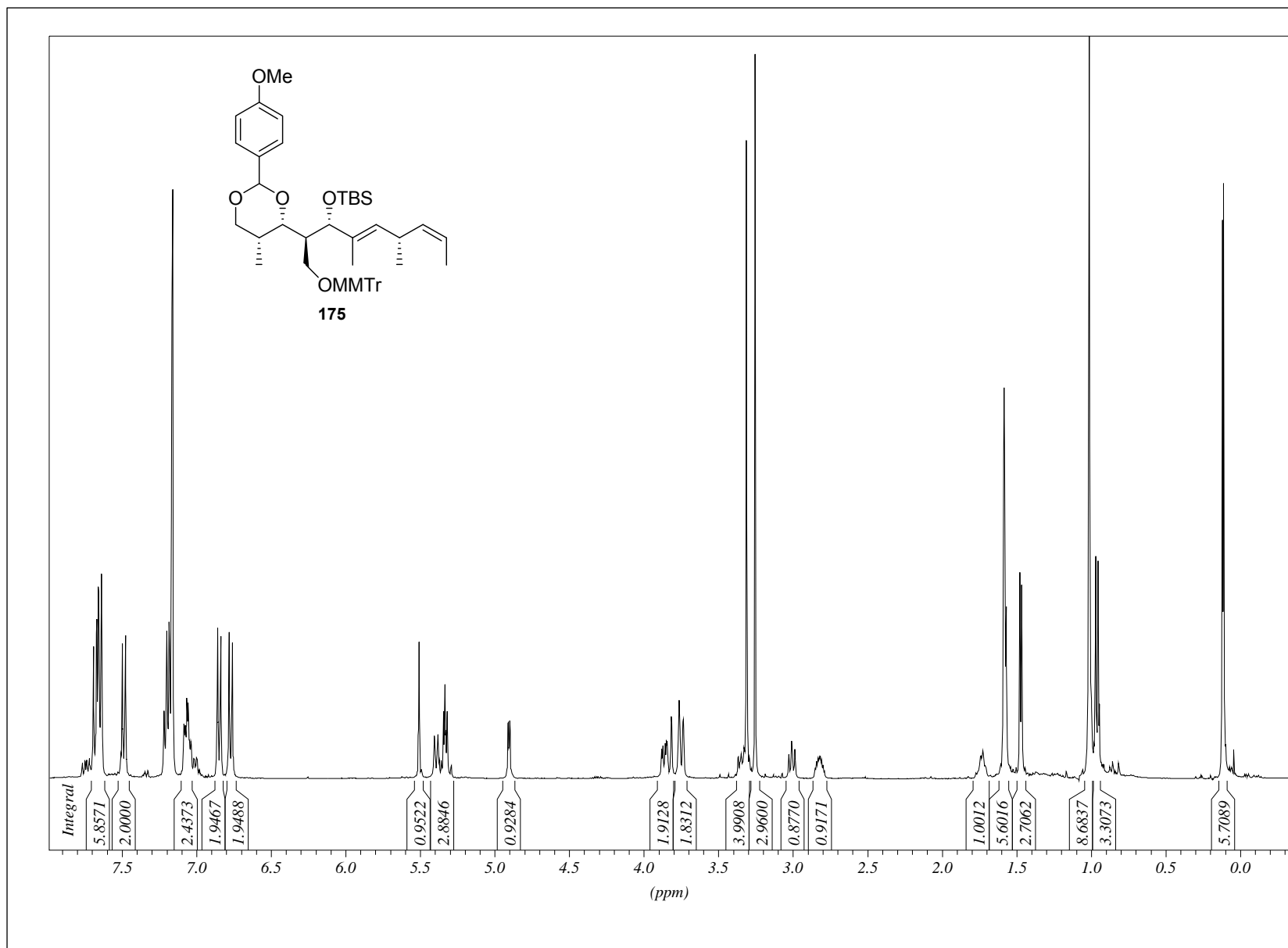
### 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



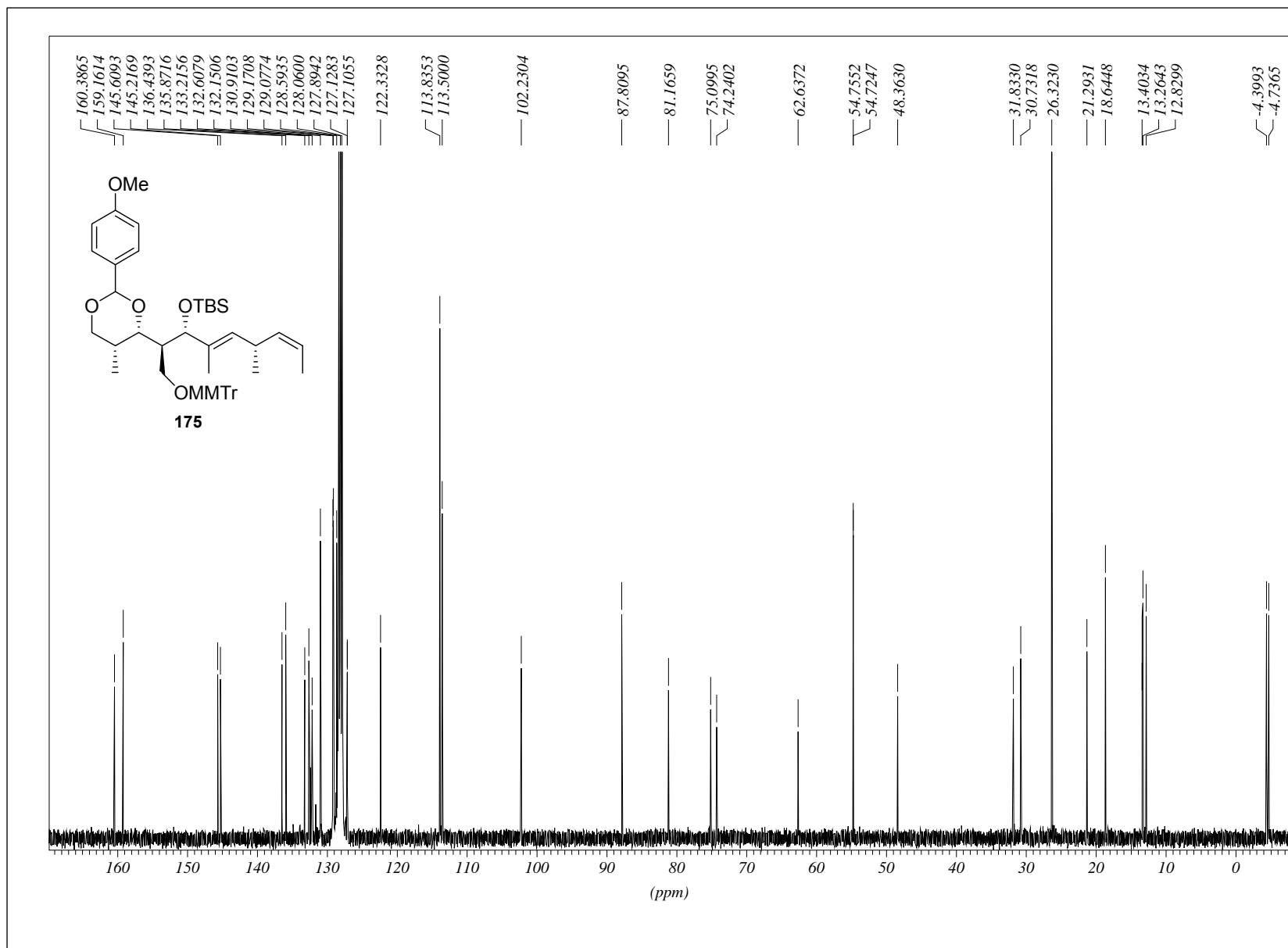
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



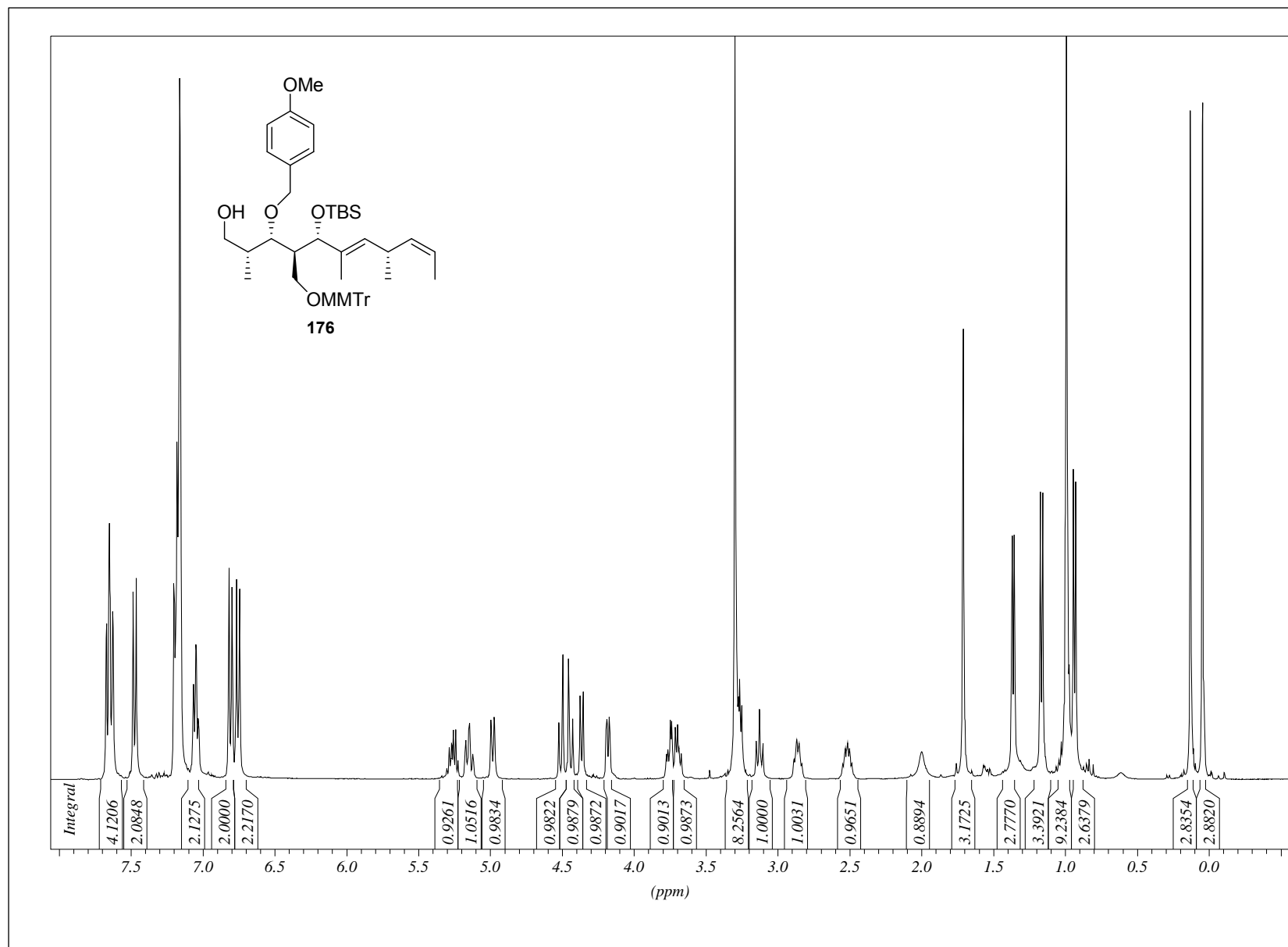
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



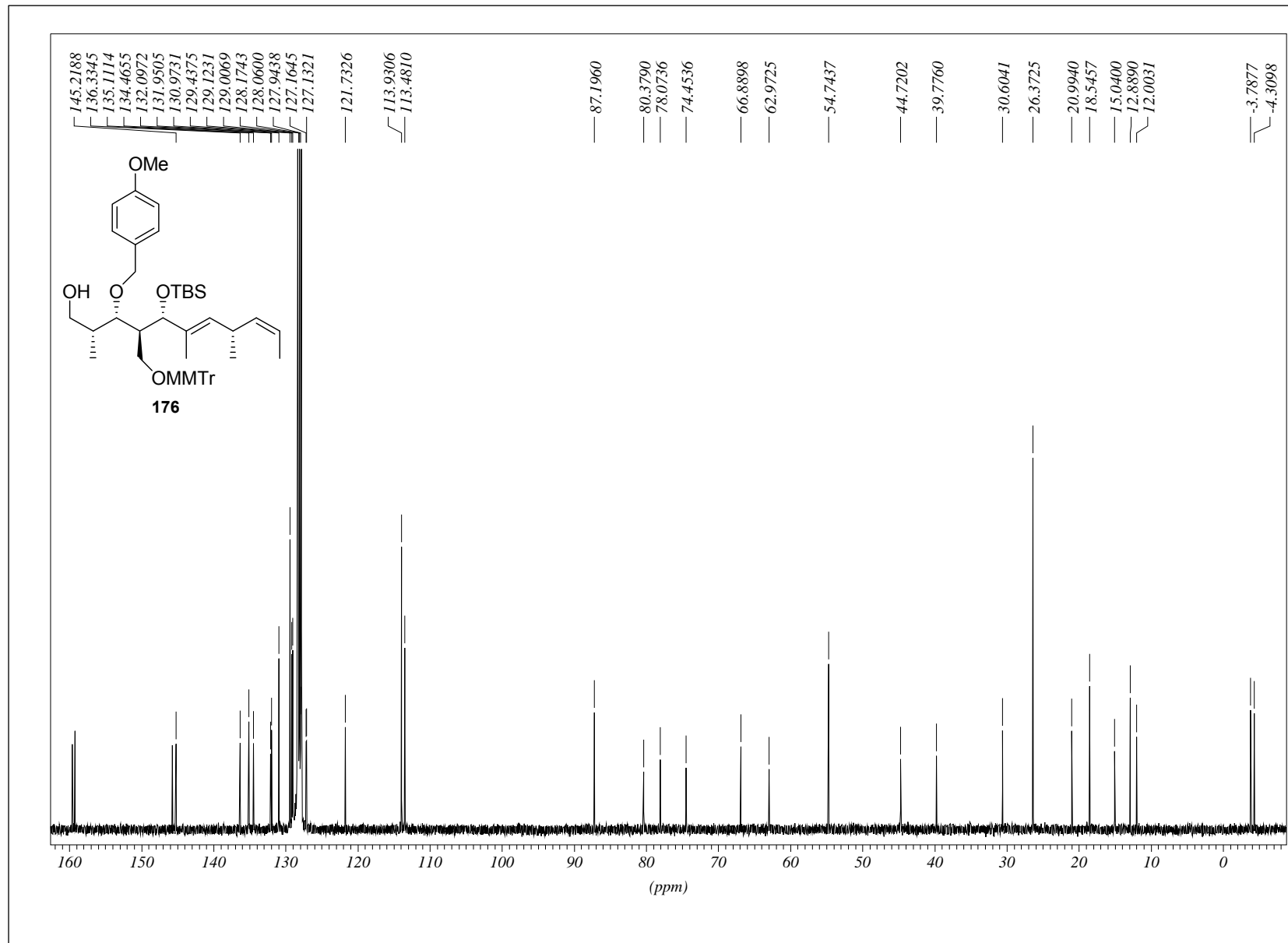
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3

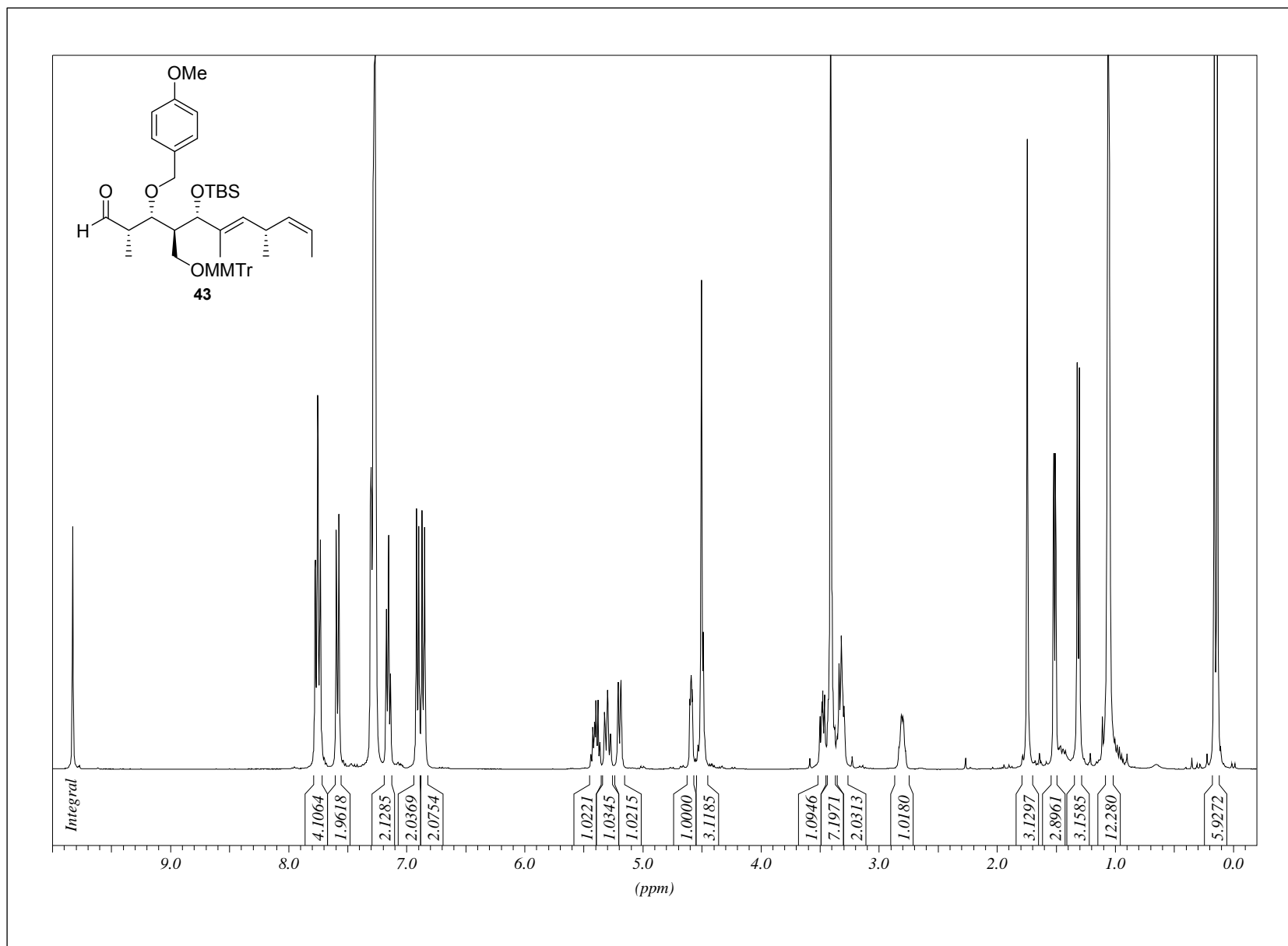


## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3

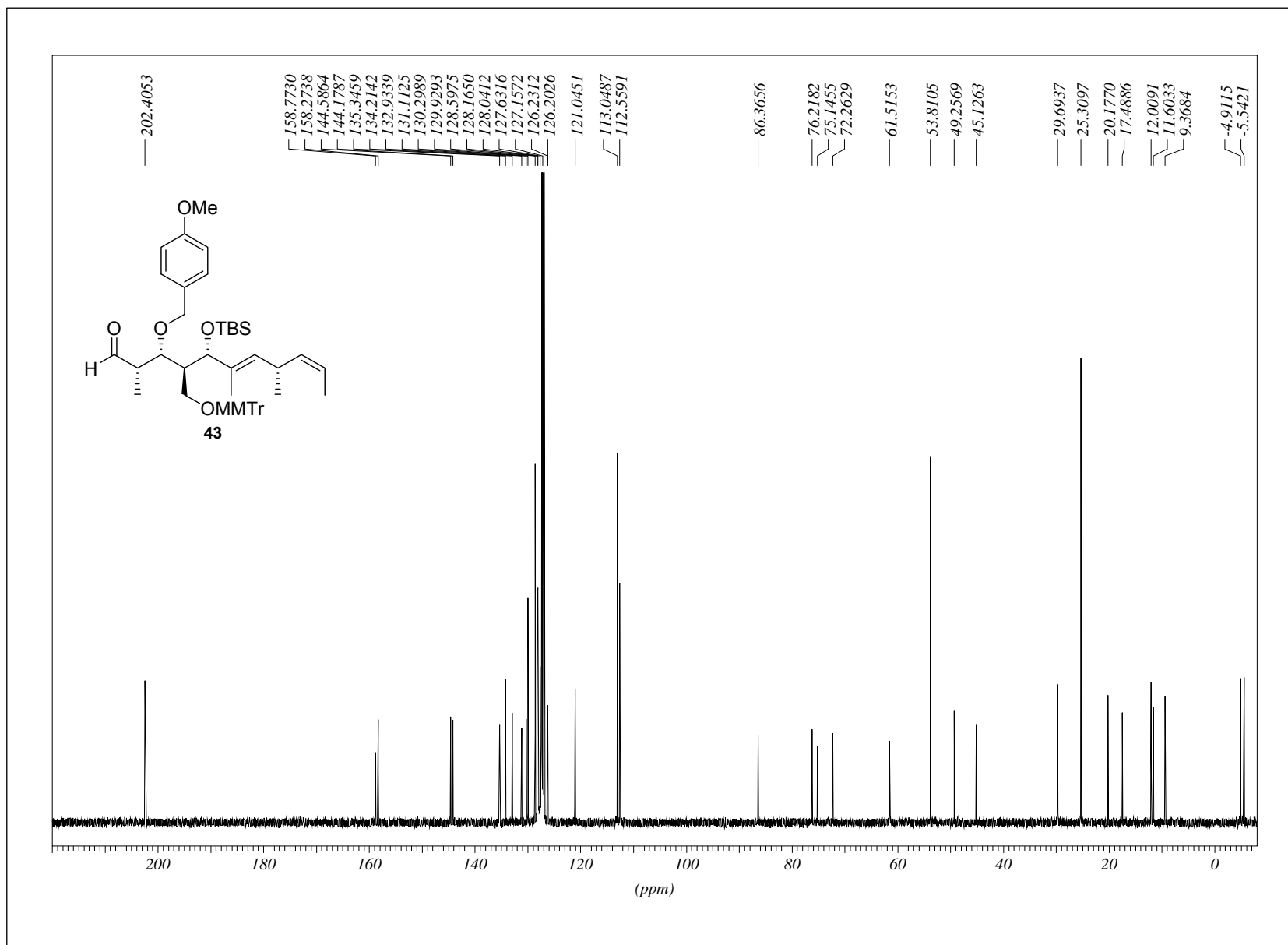




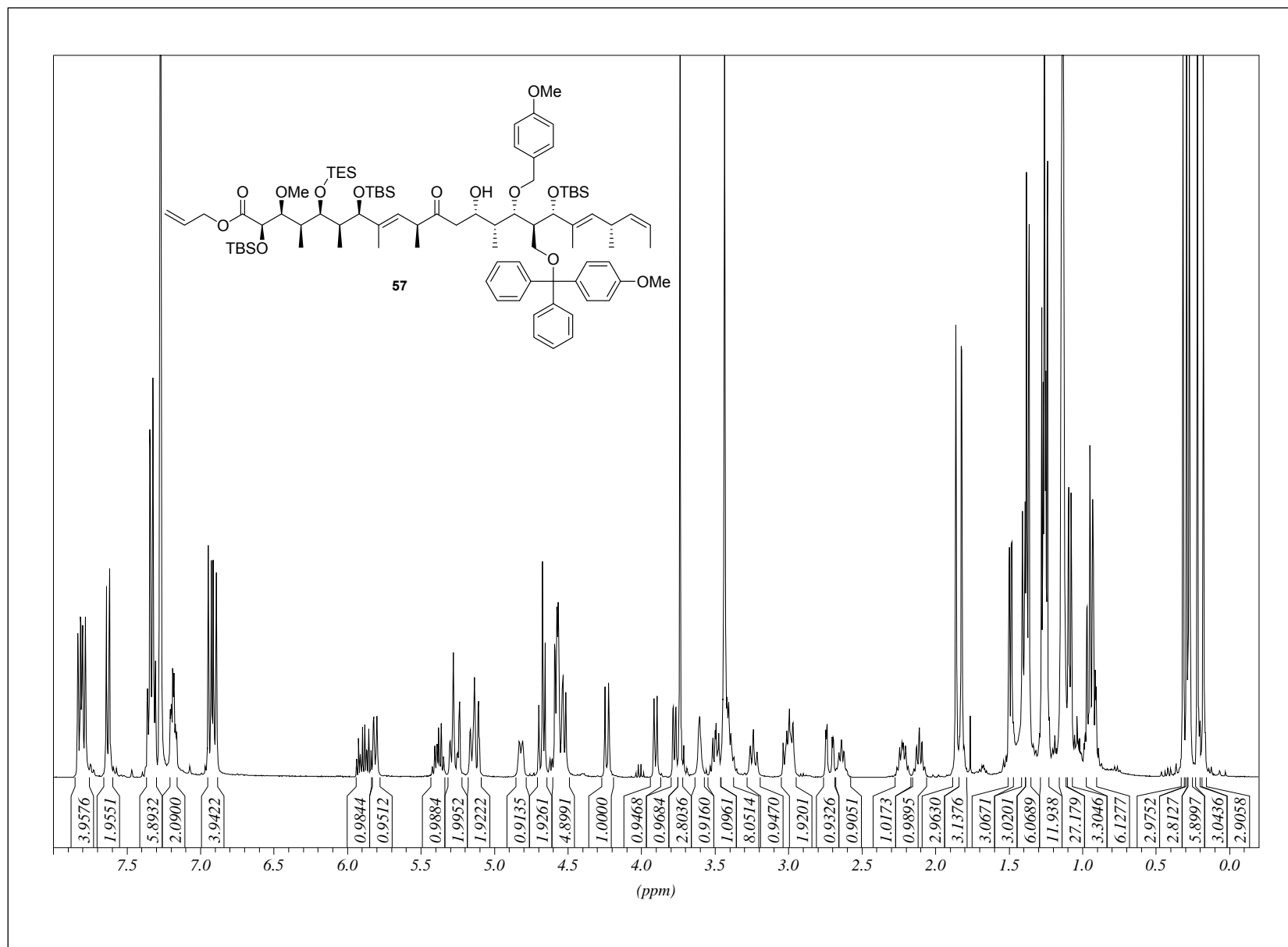
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



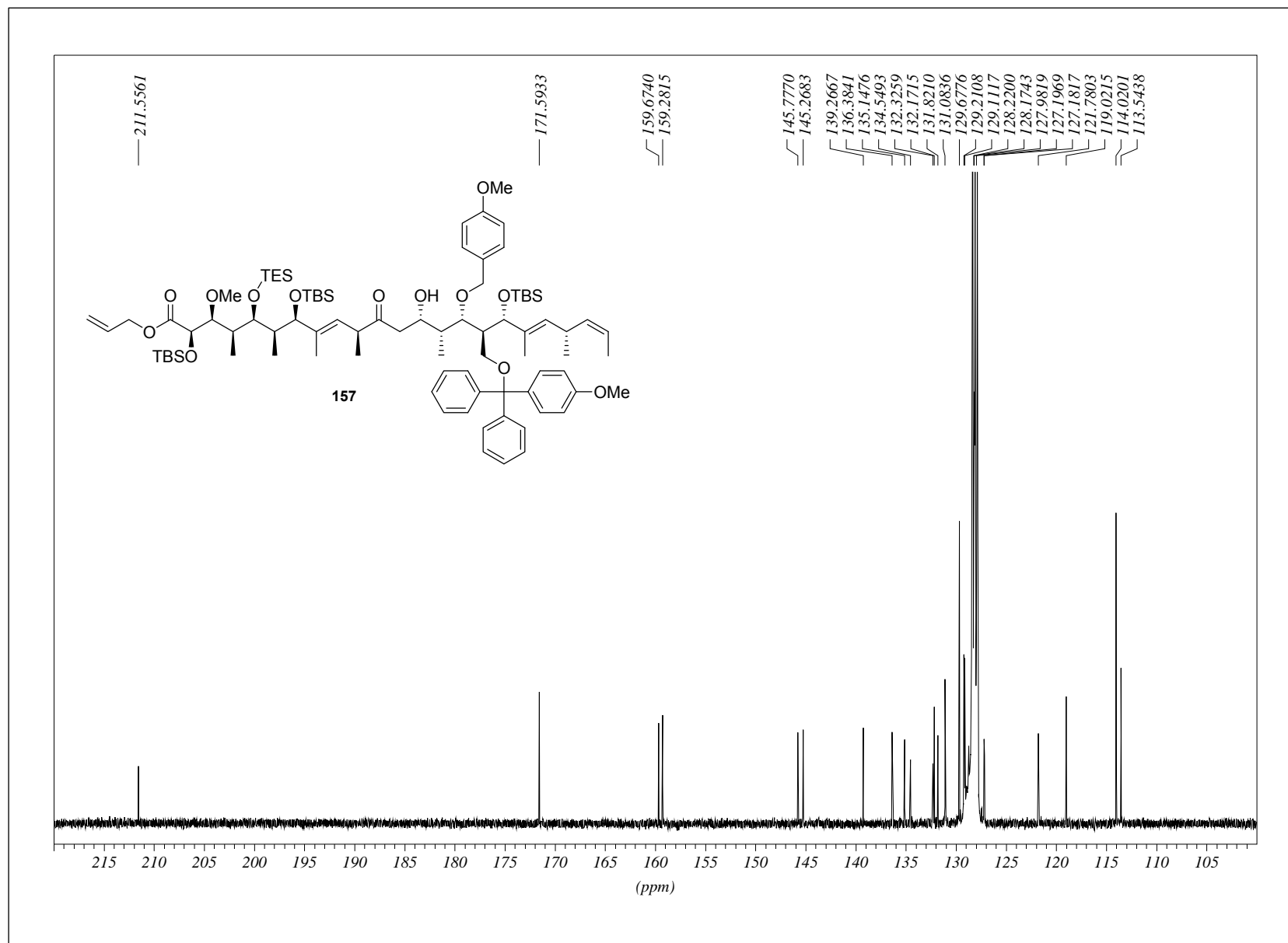
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.3.3



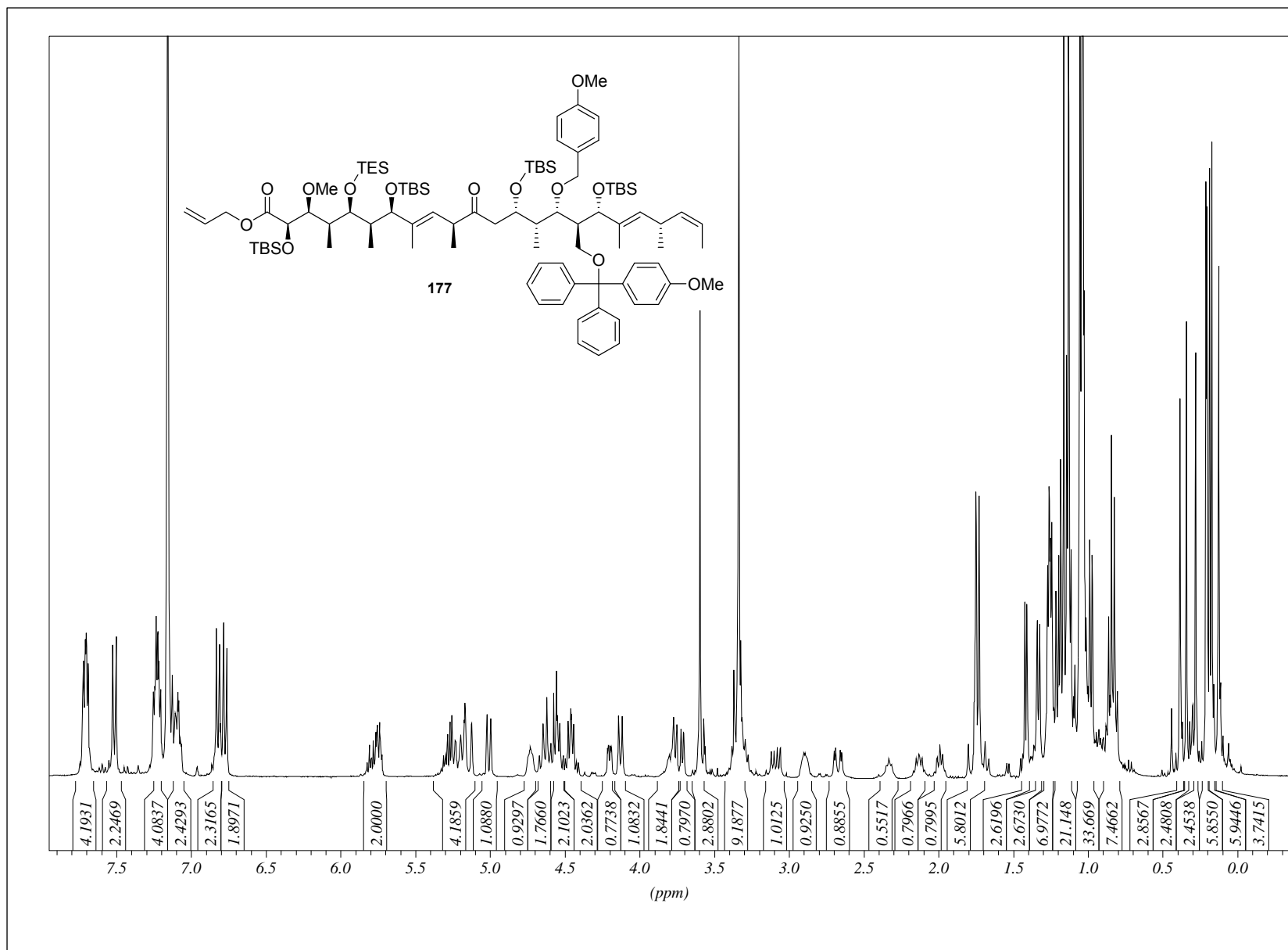
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



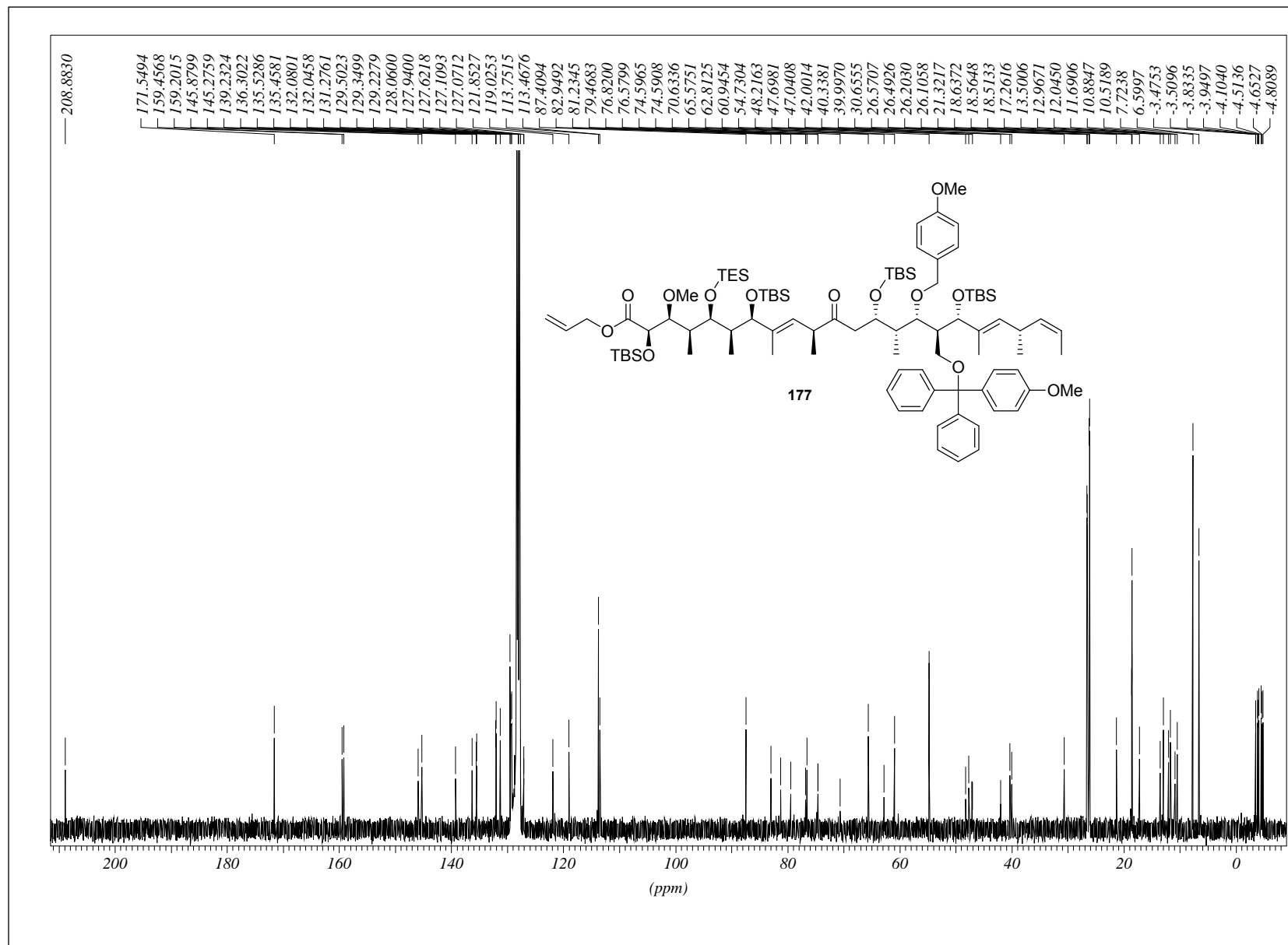
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



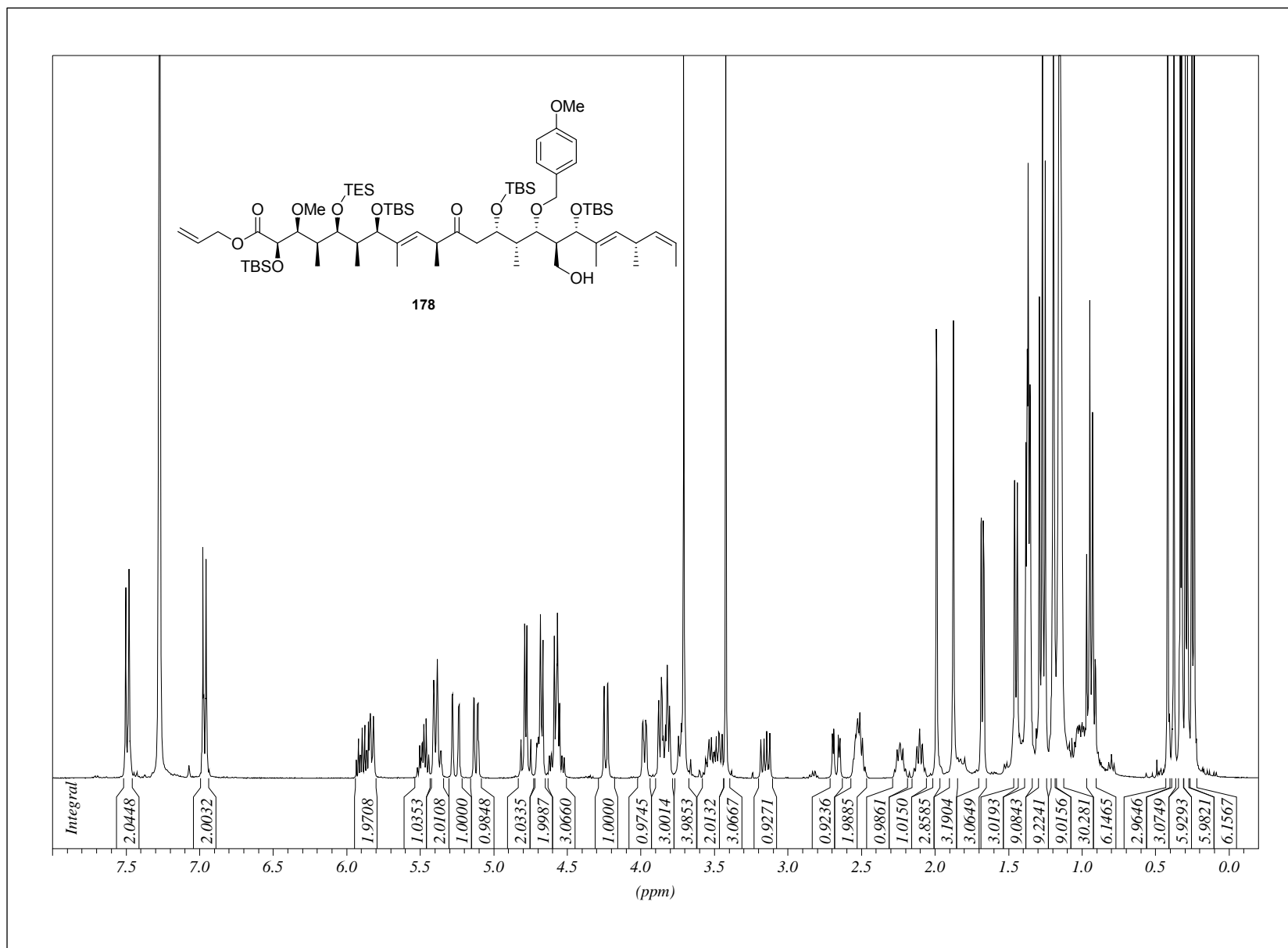
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



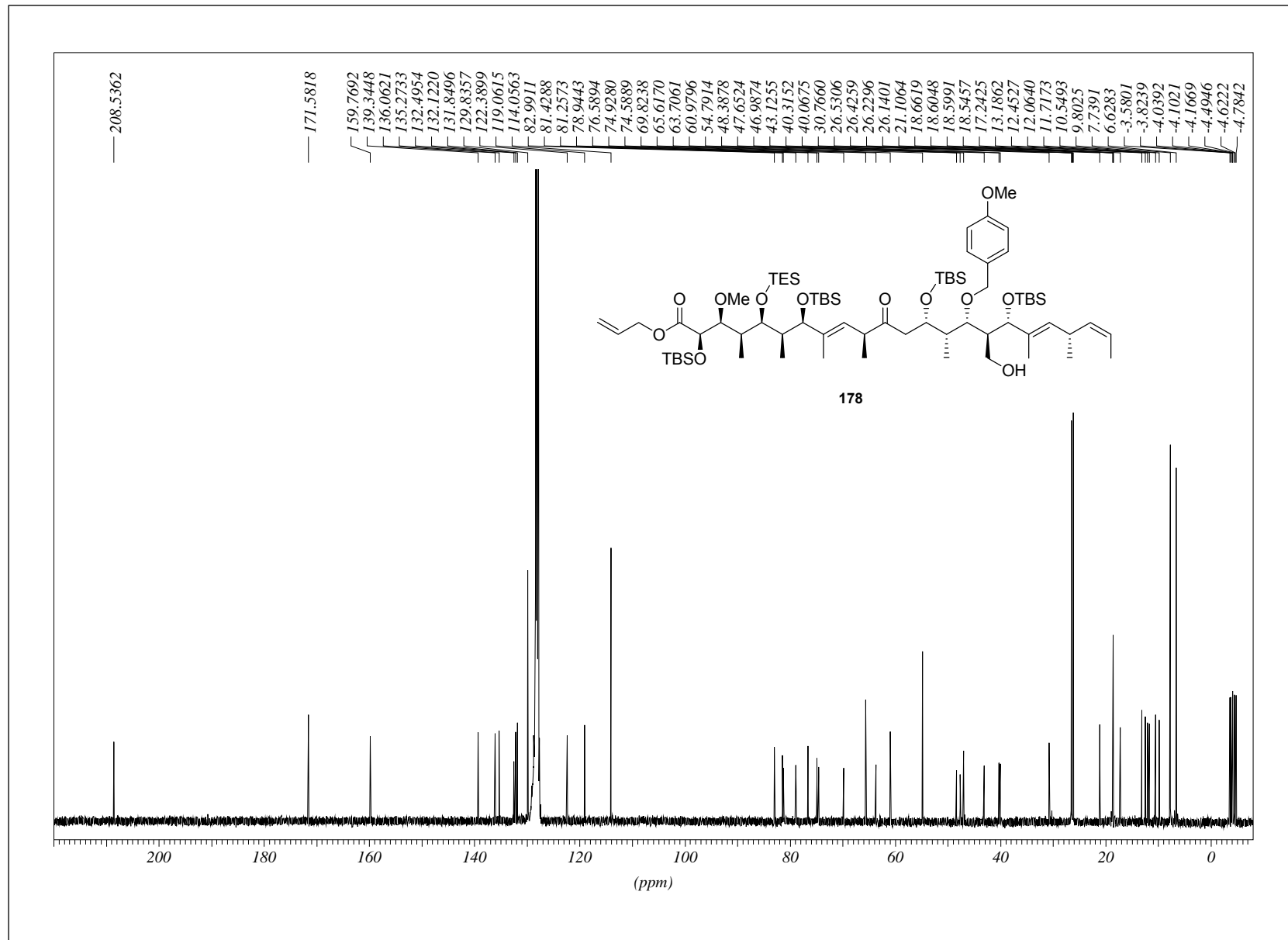
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4

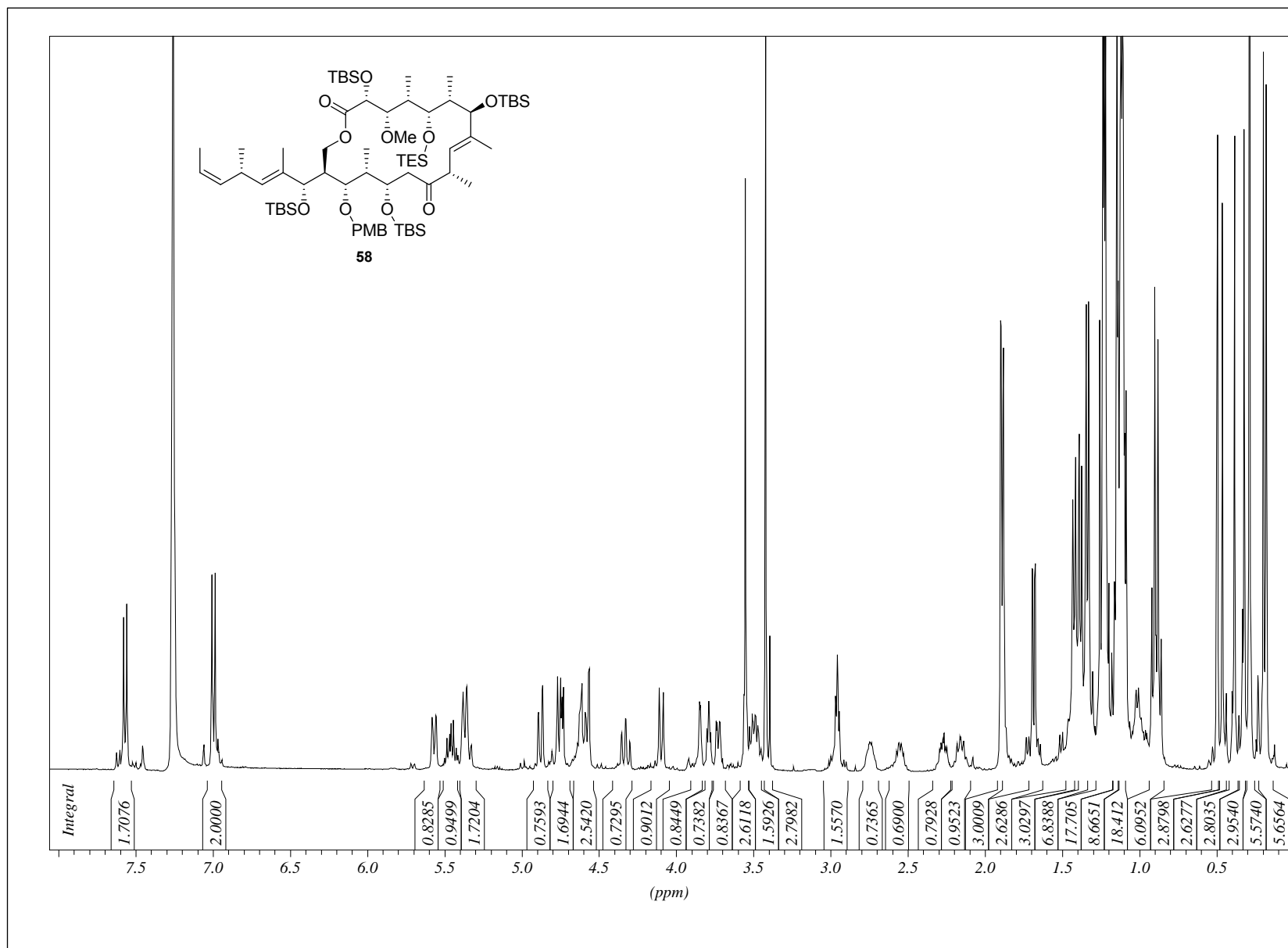


## 311

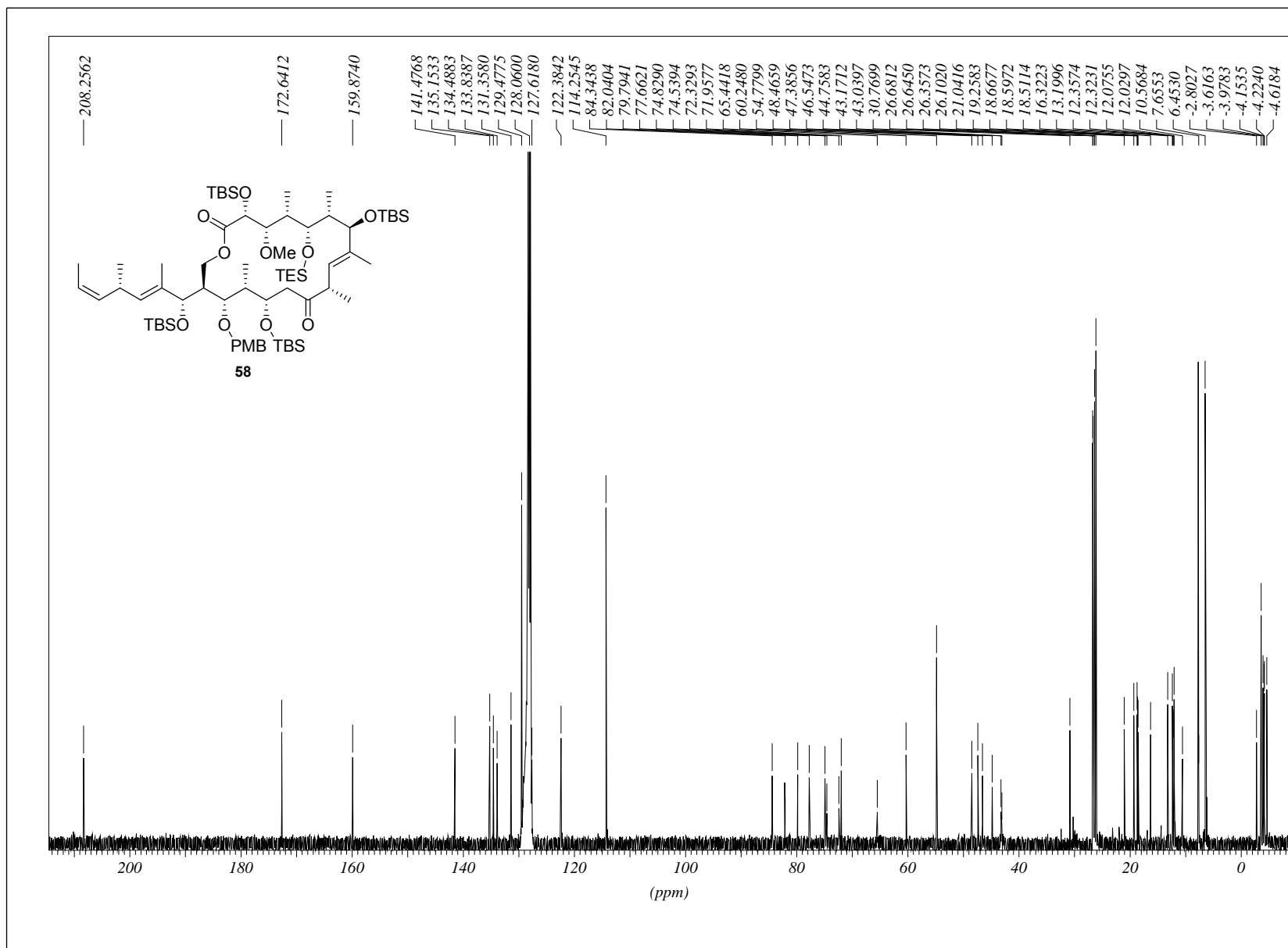




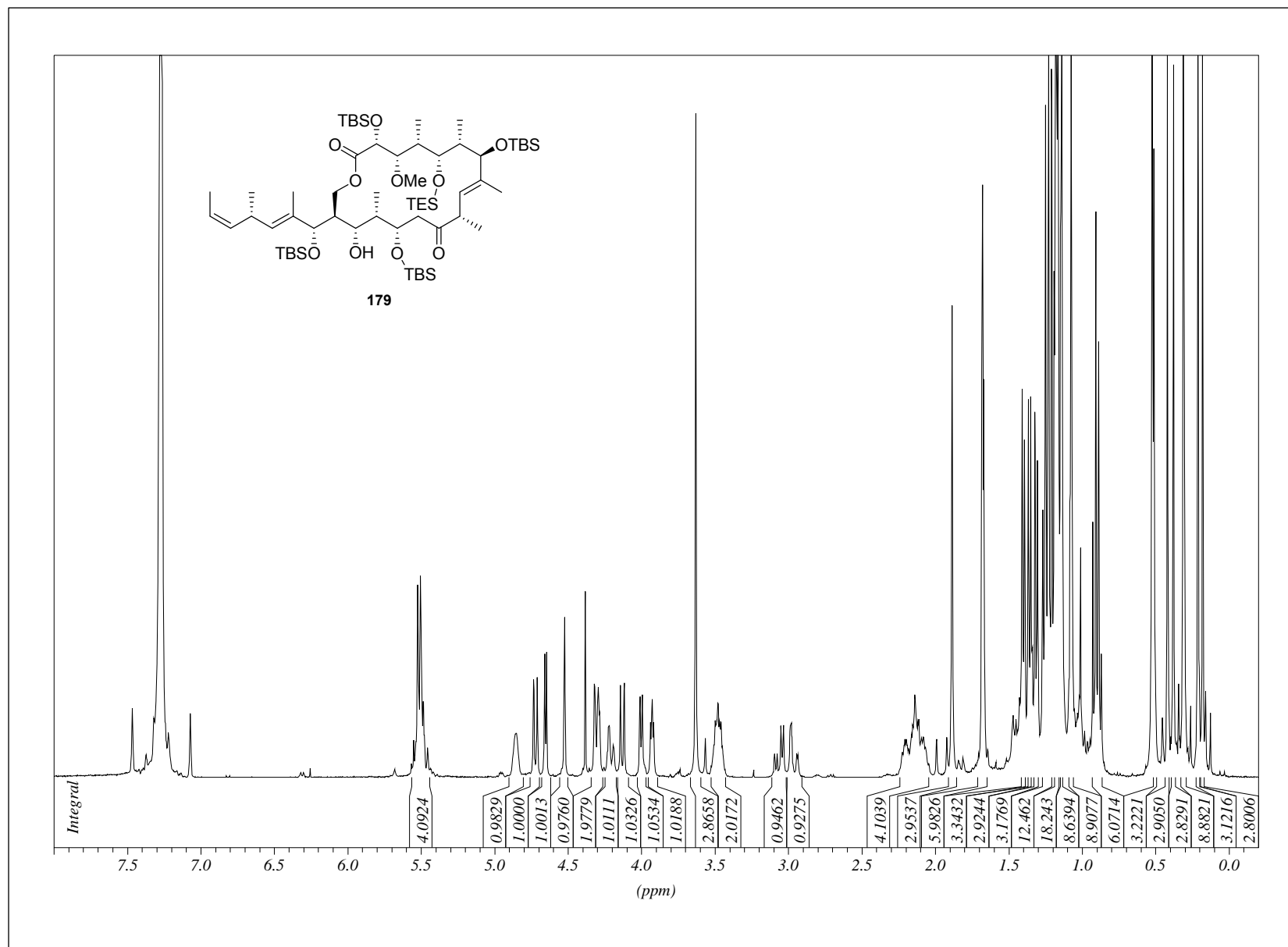
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



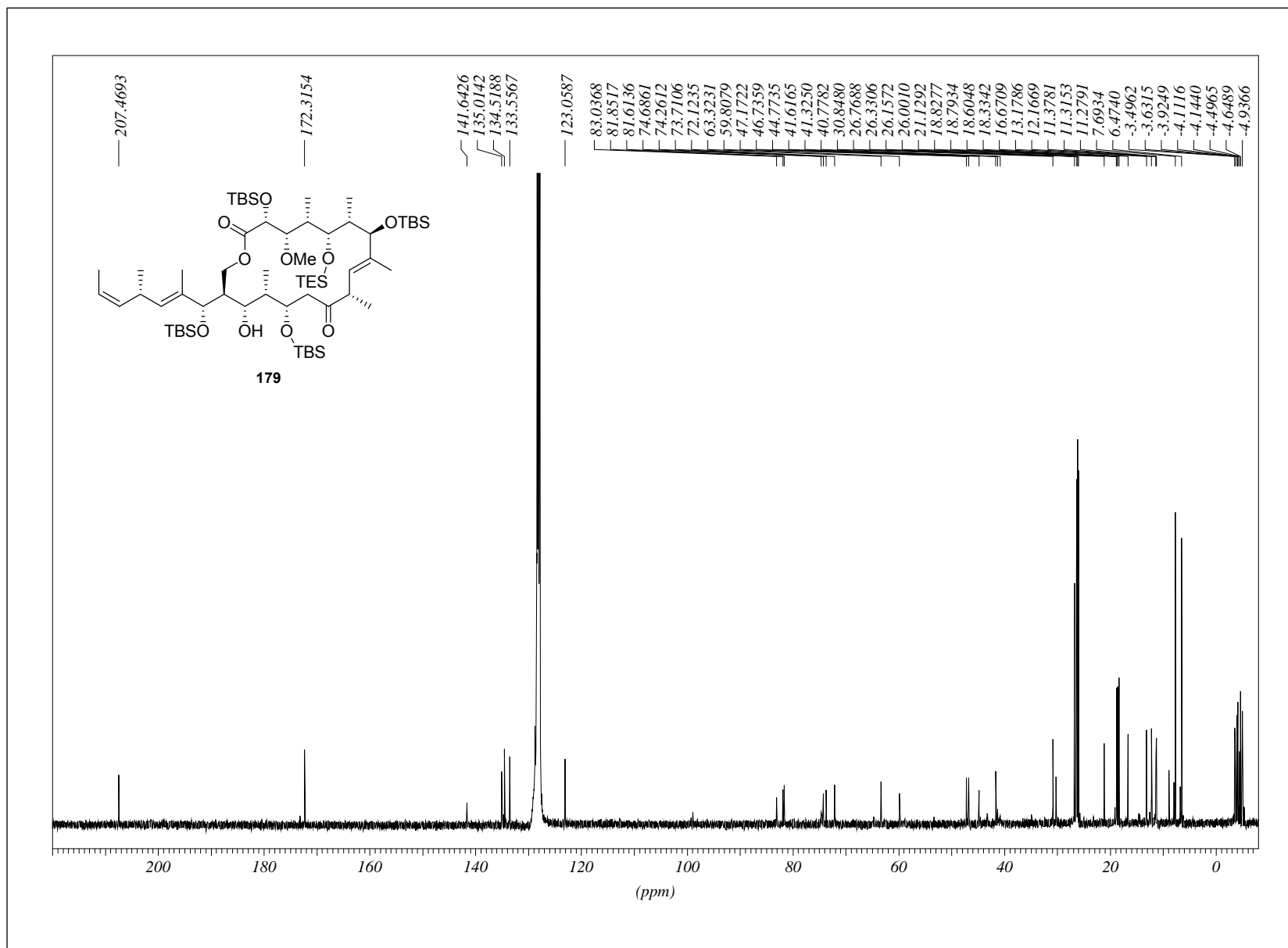
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



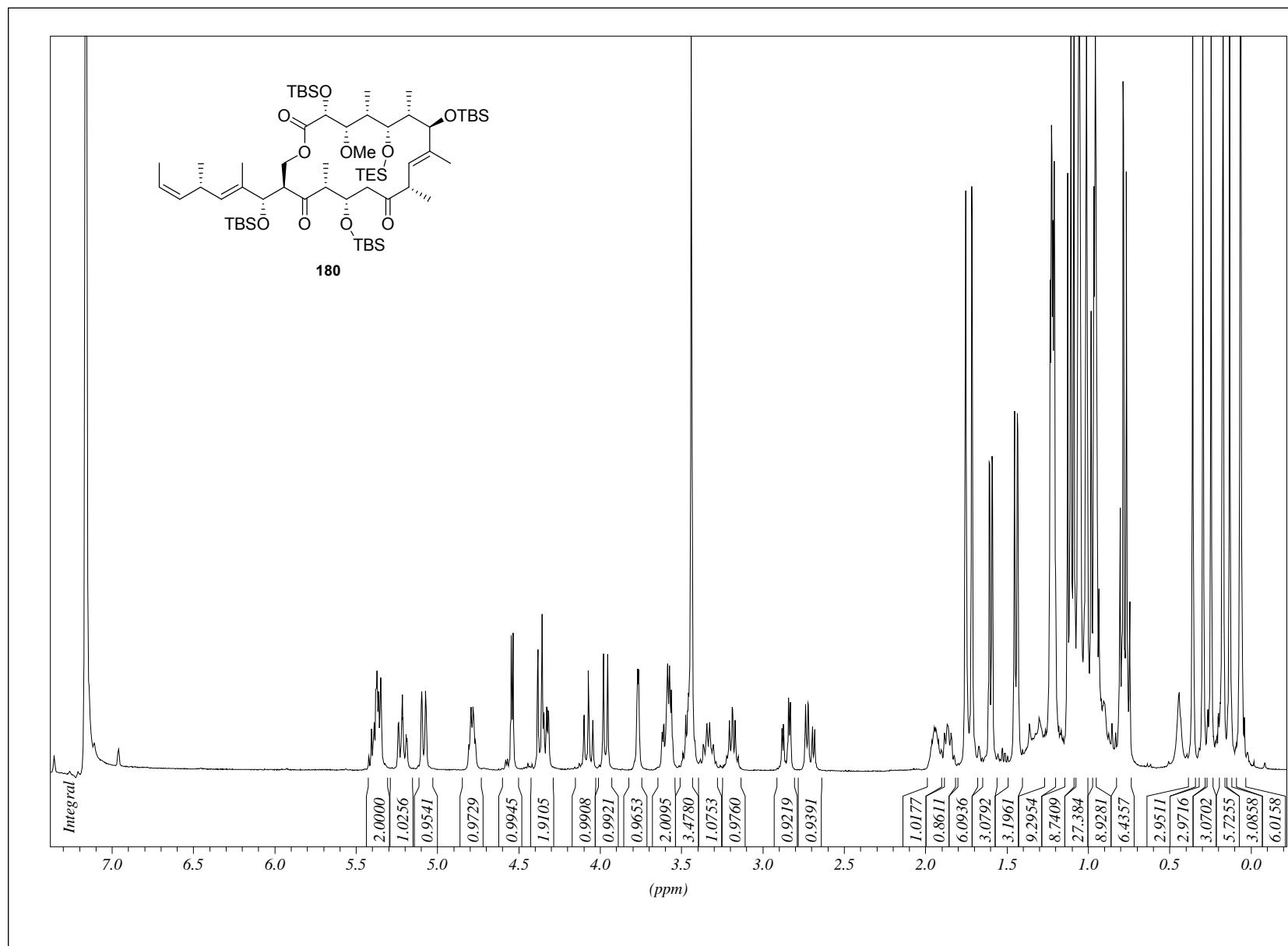
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



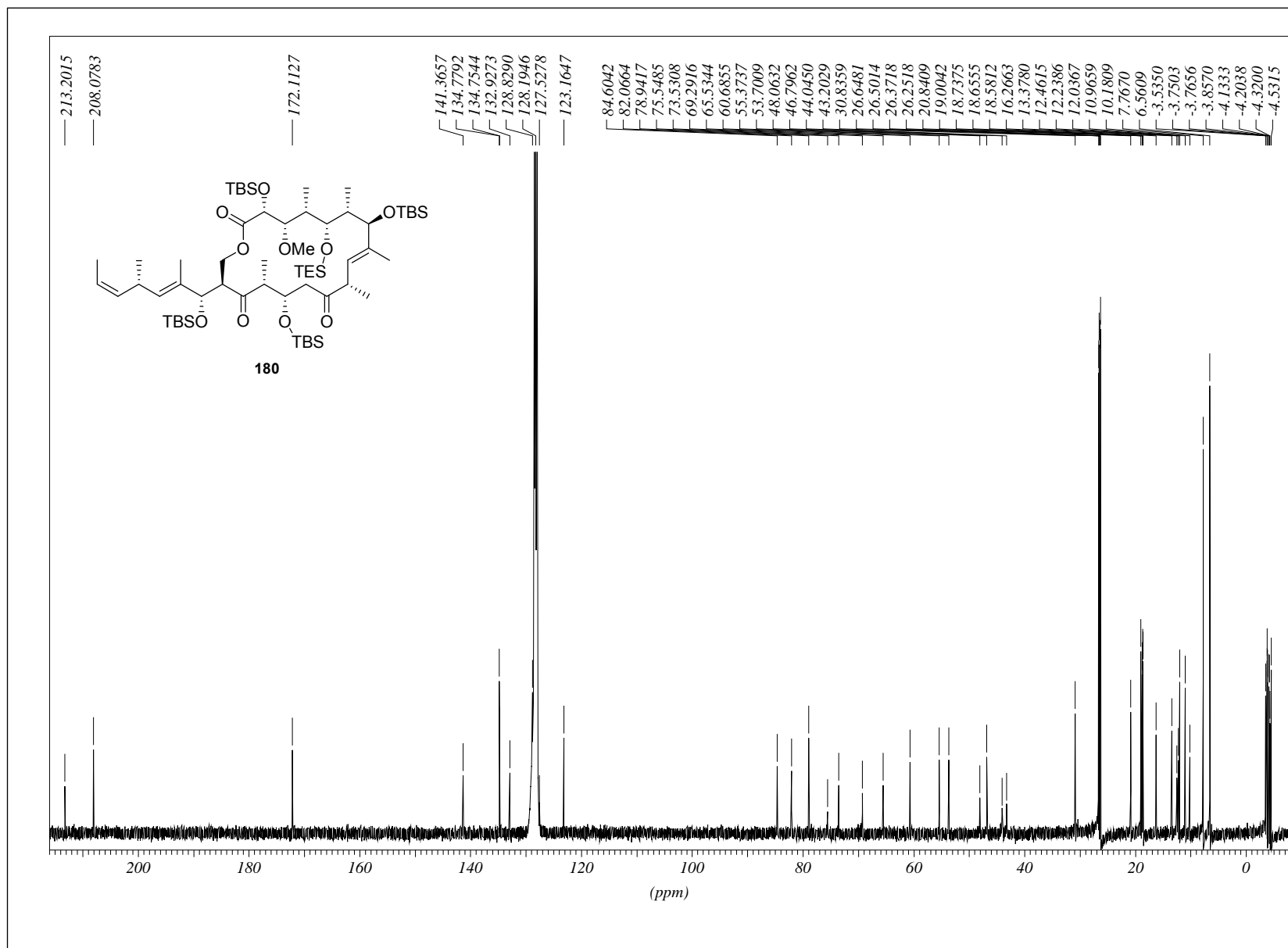
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



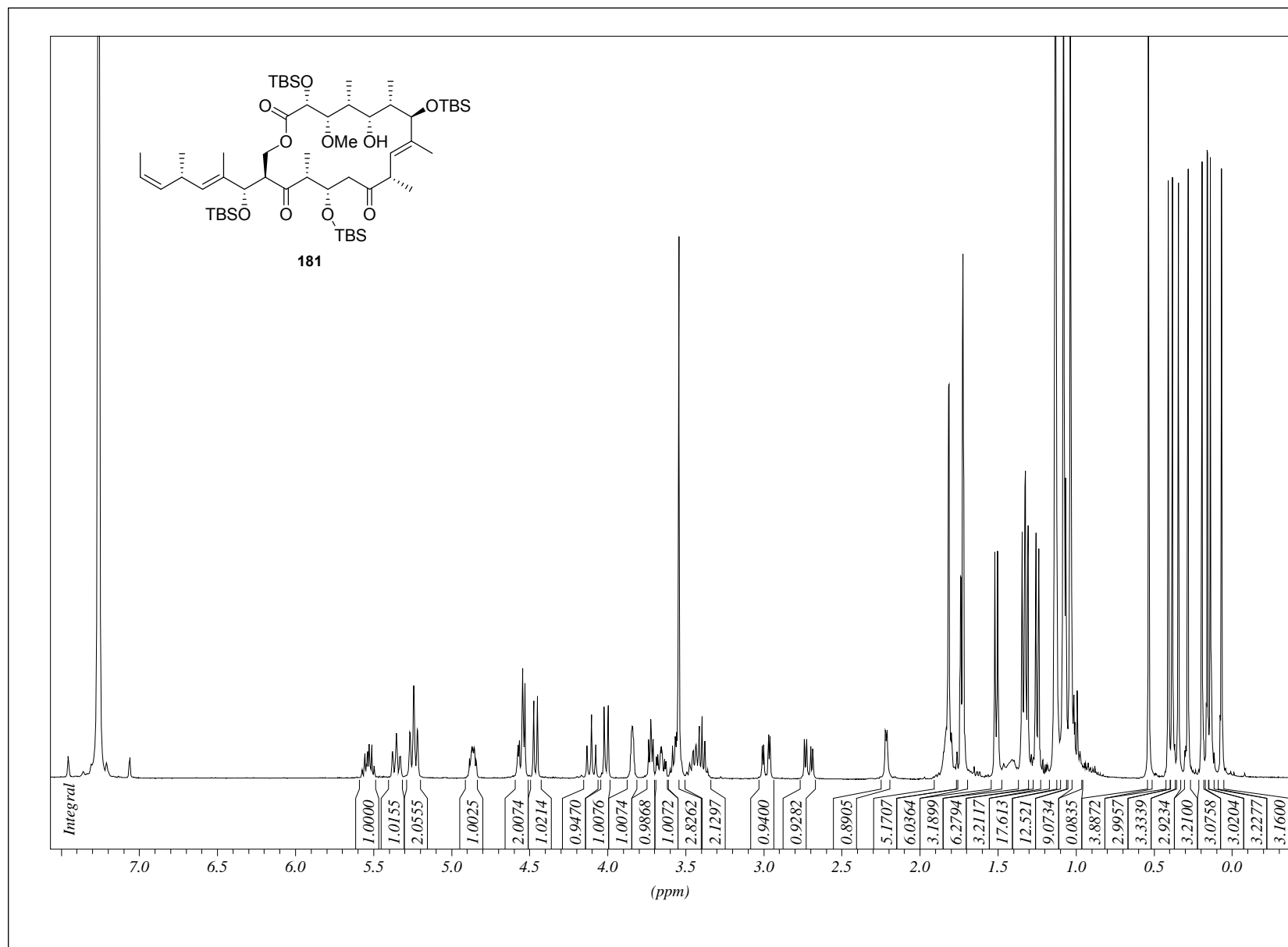
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



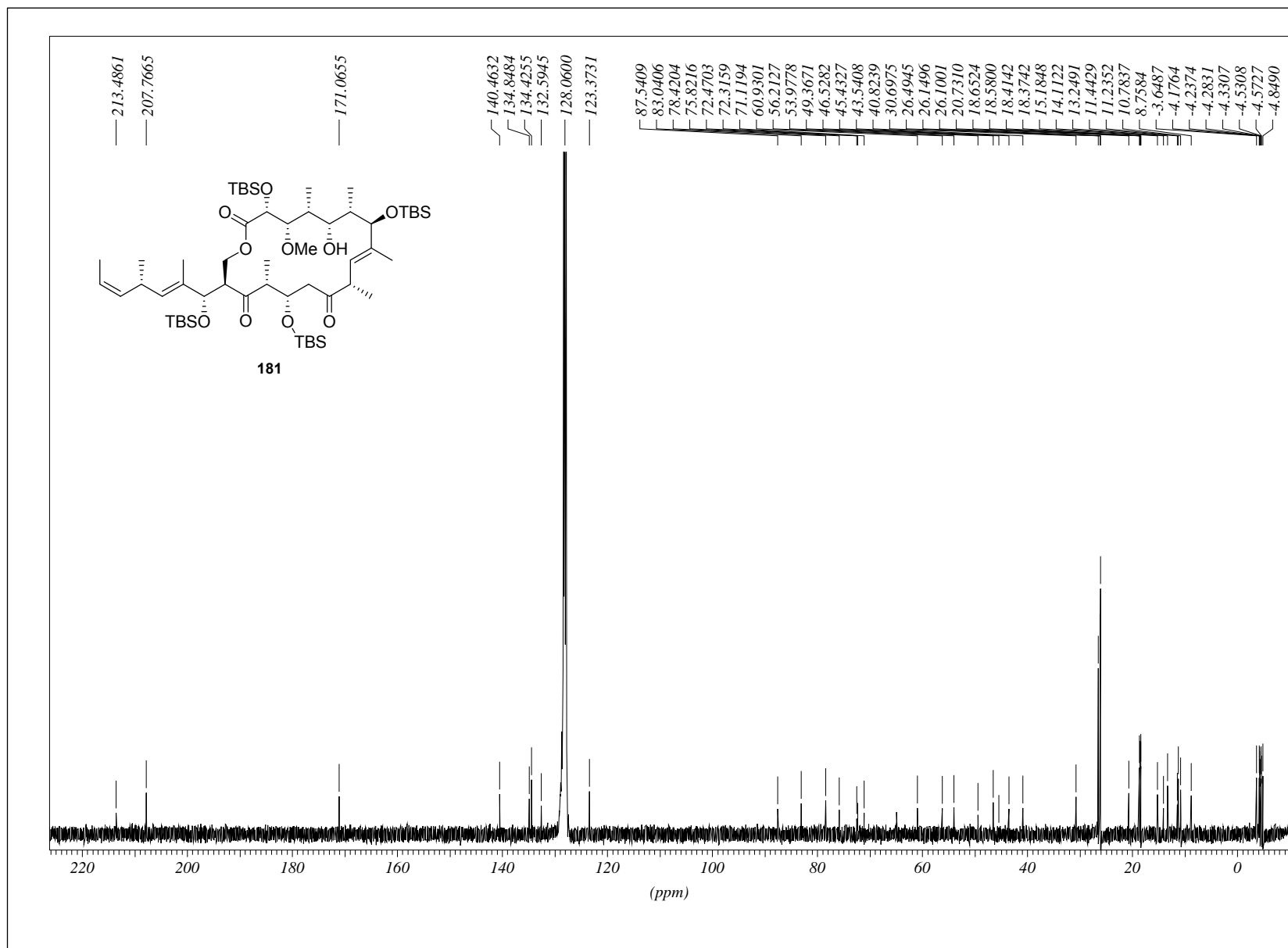
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4

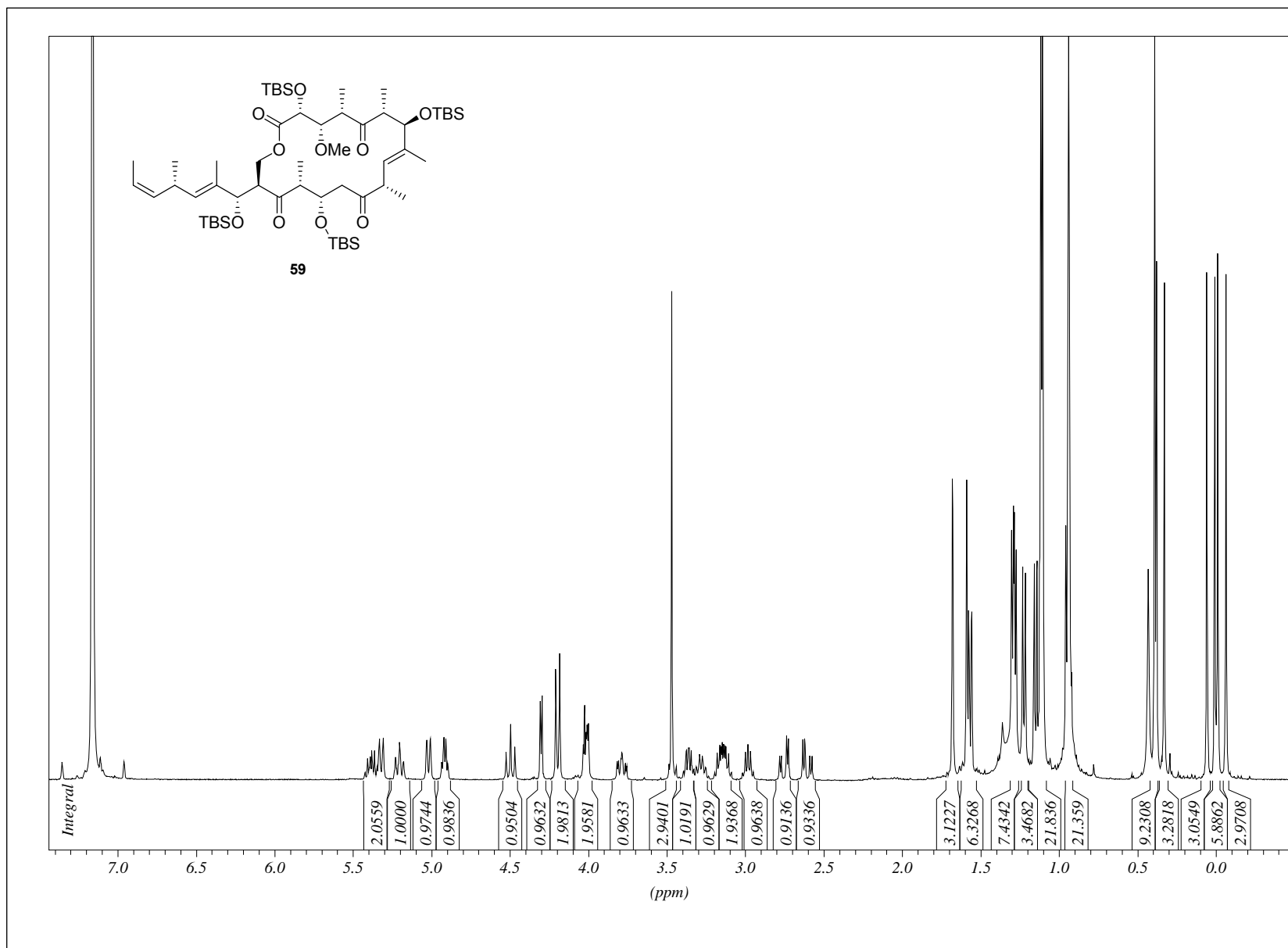


## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4

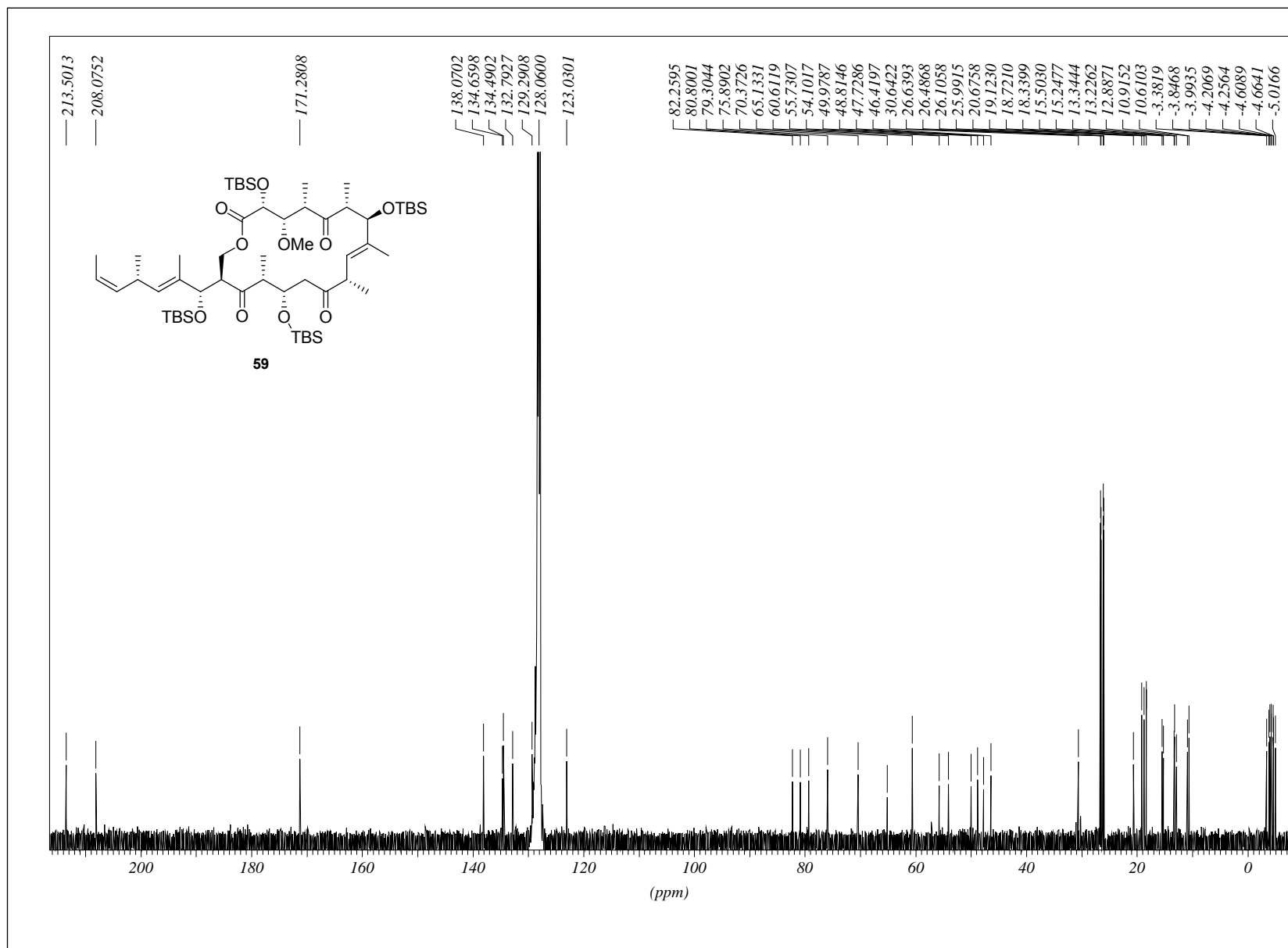




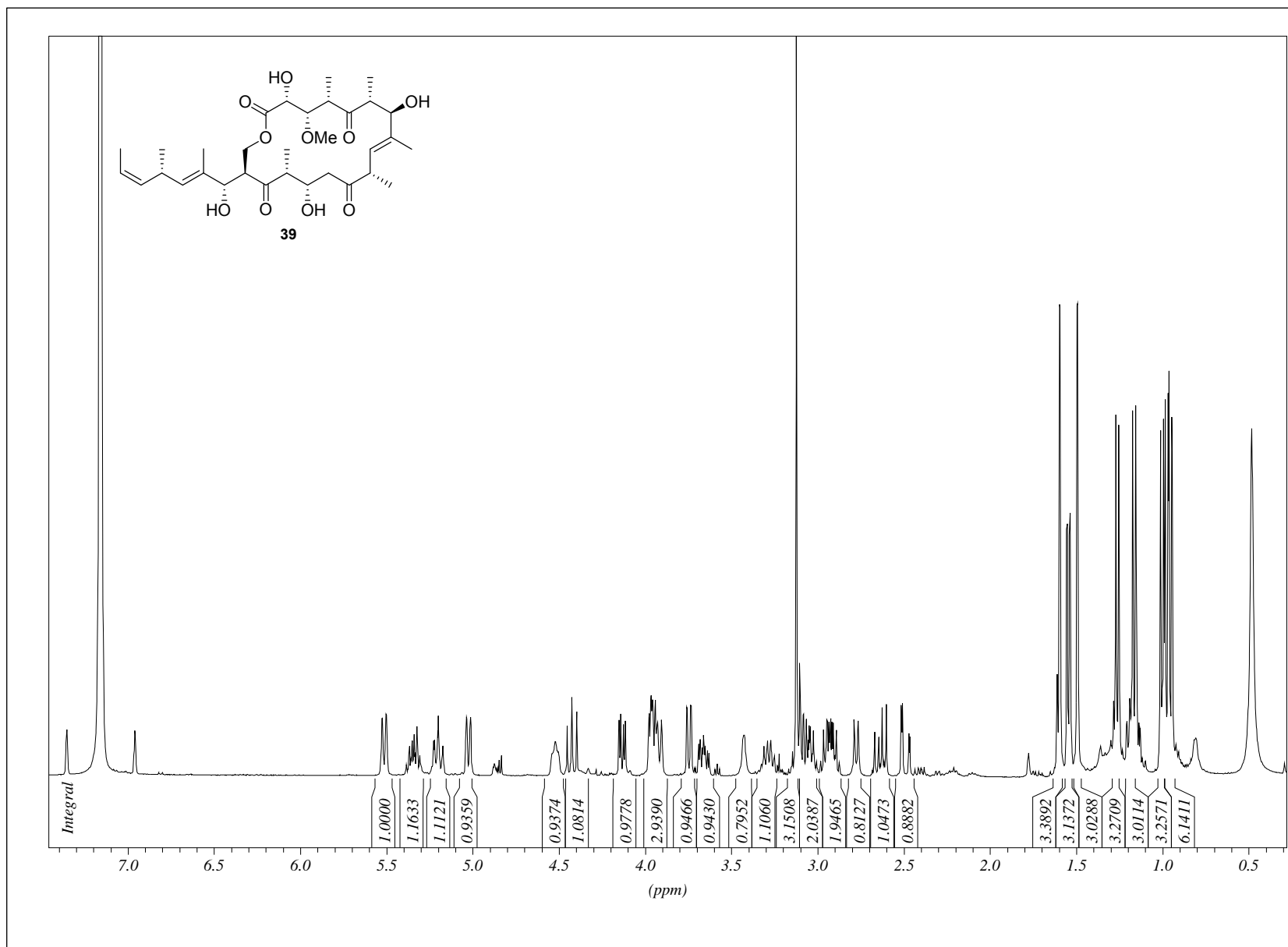
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



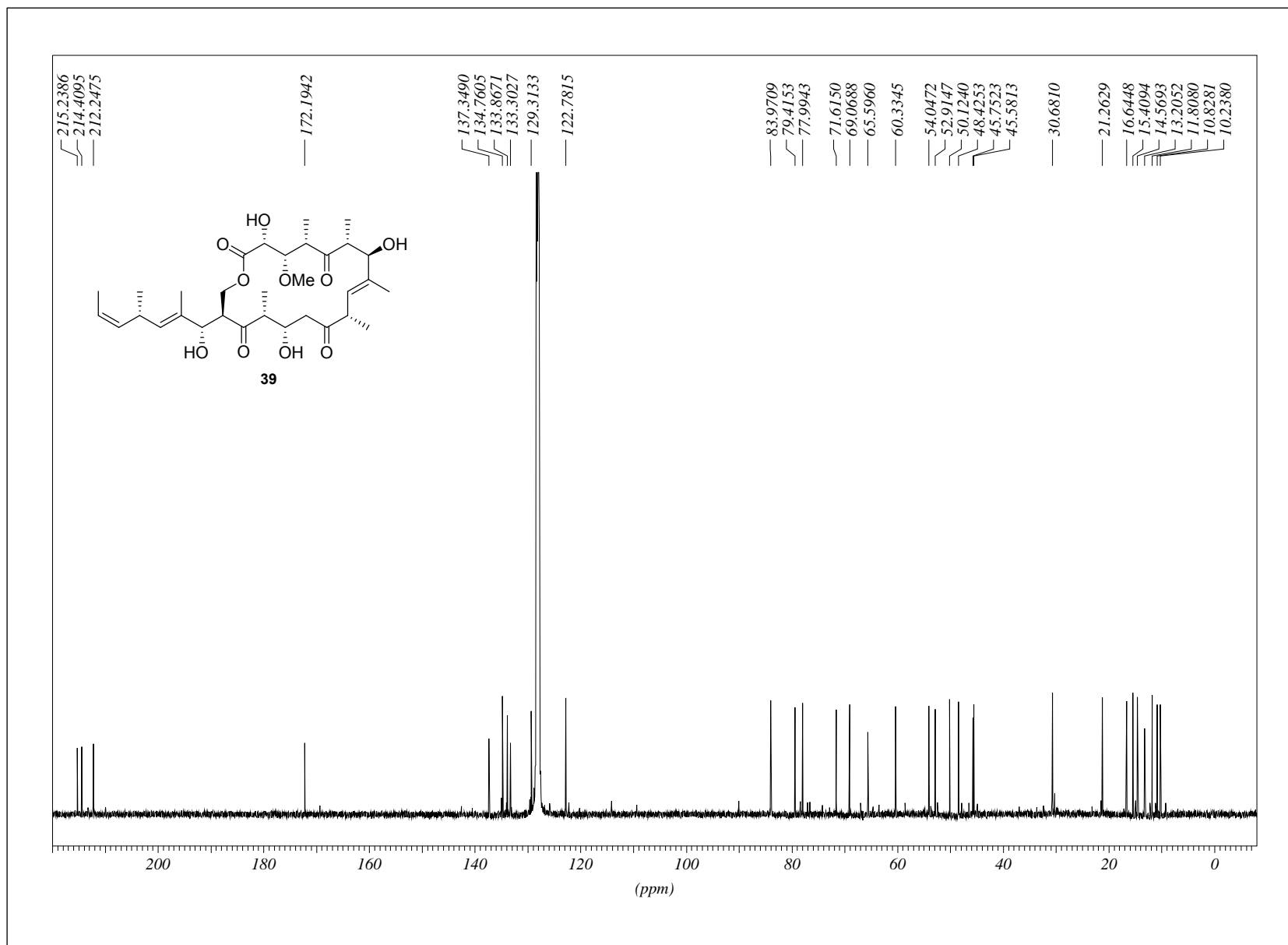
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



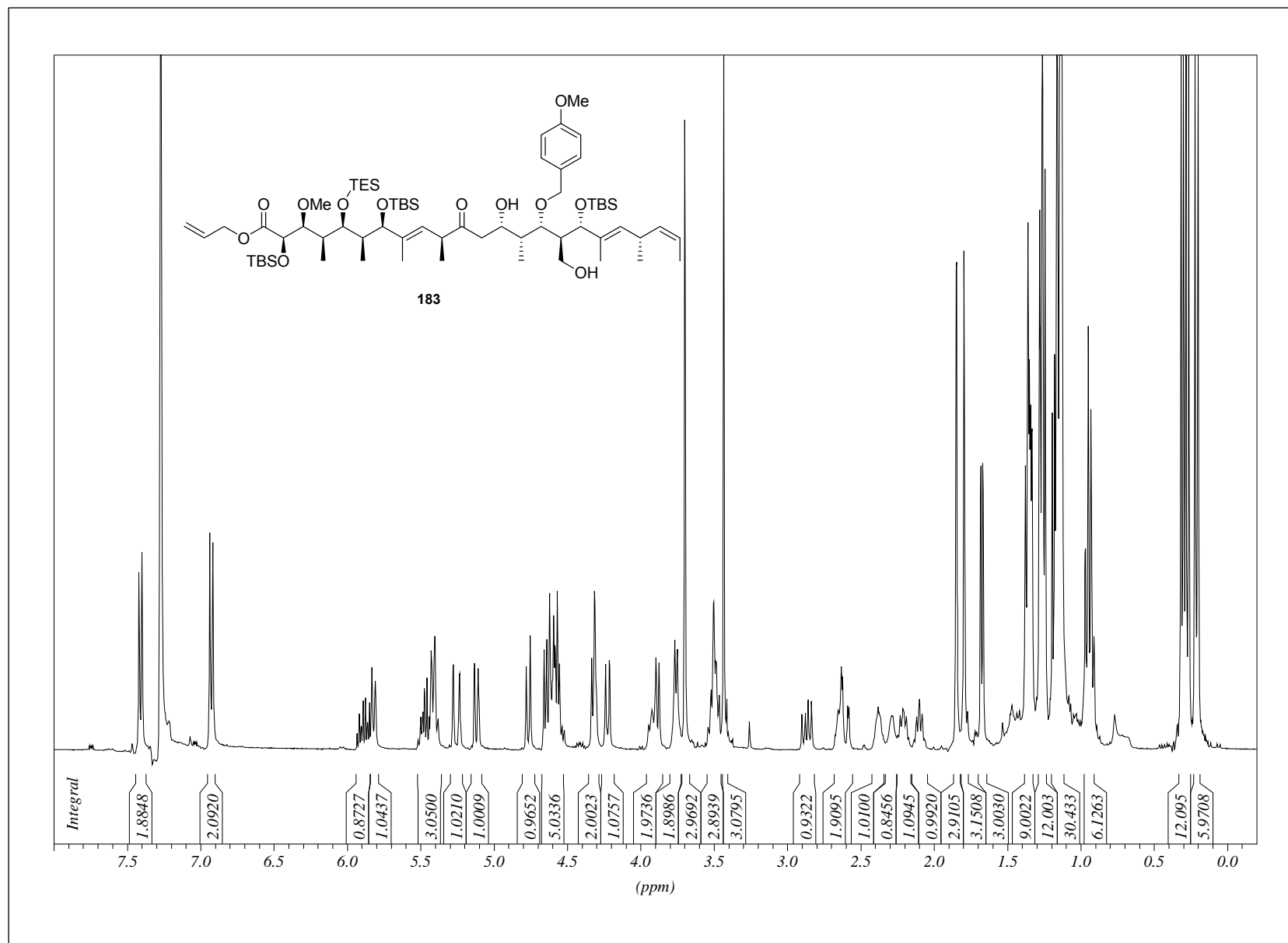
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



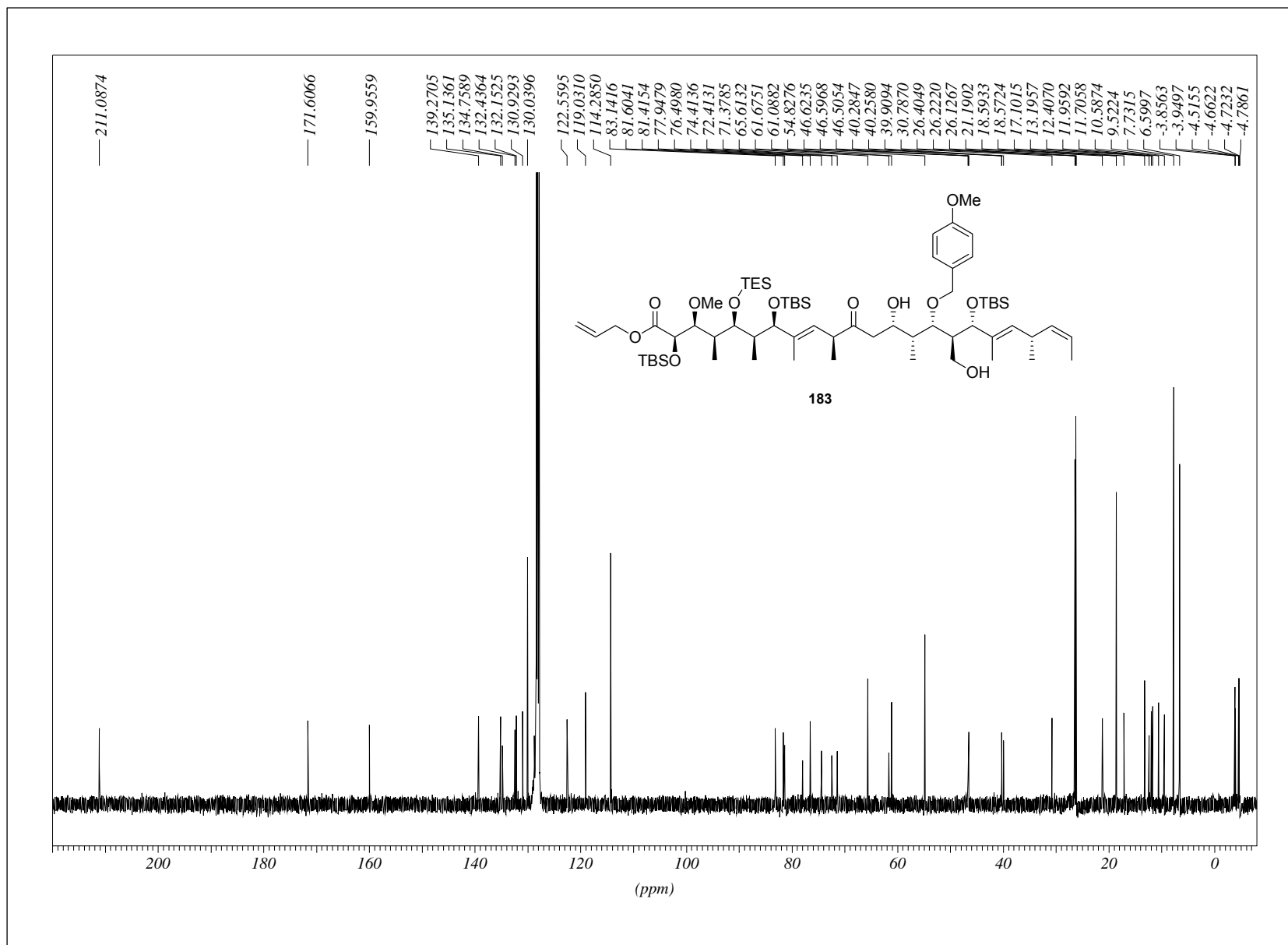
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.4



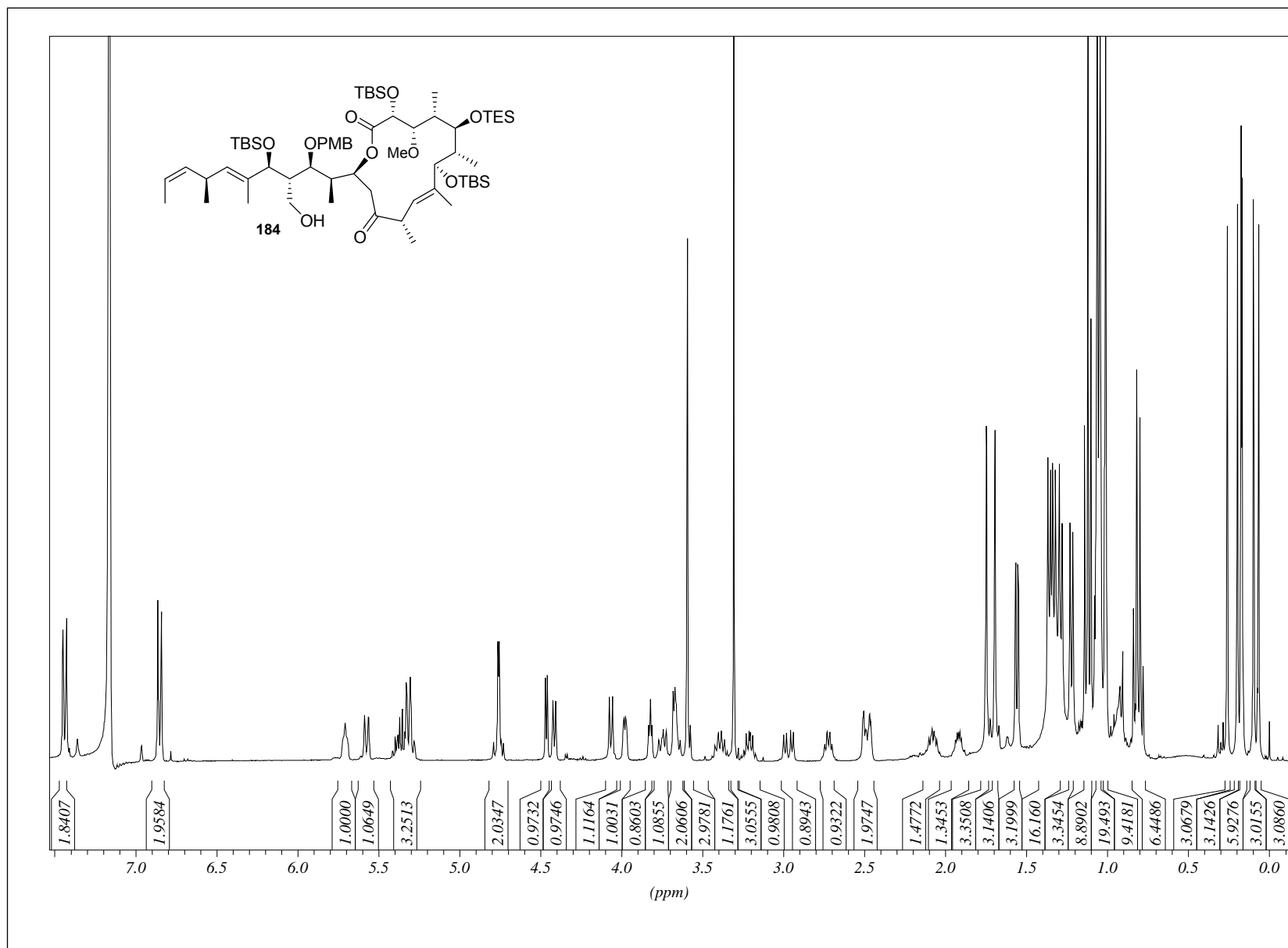
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6



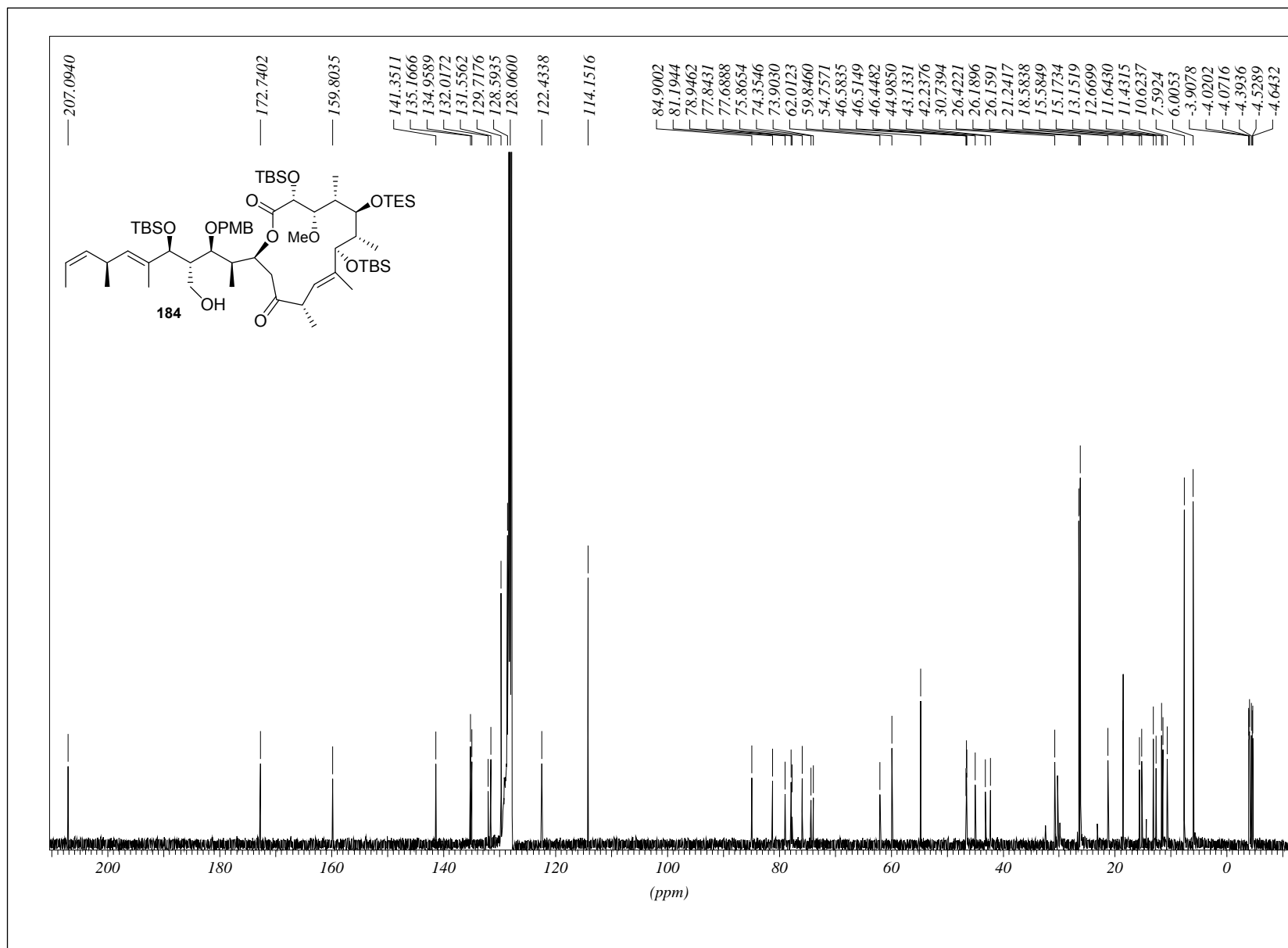
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6



# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6

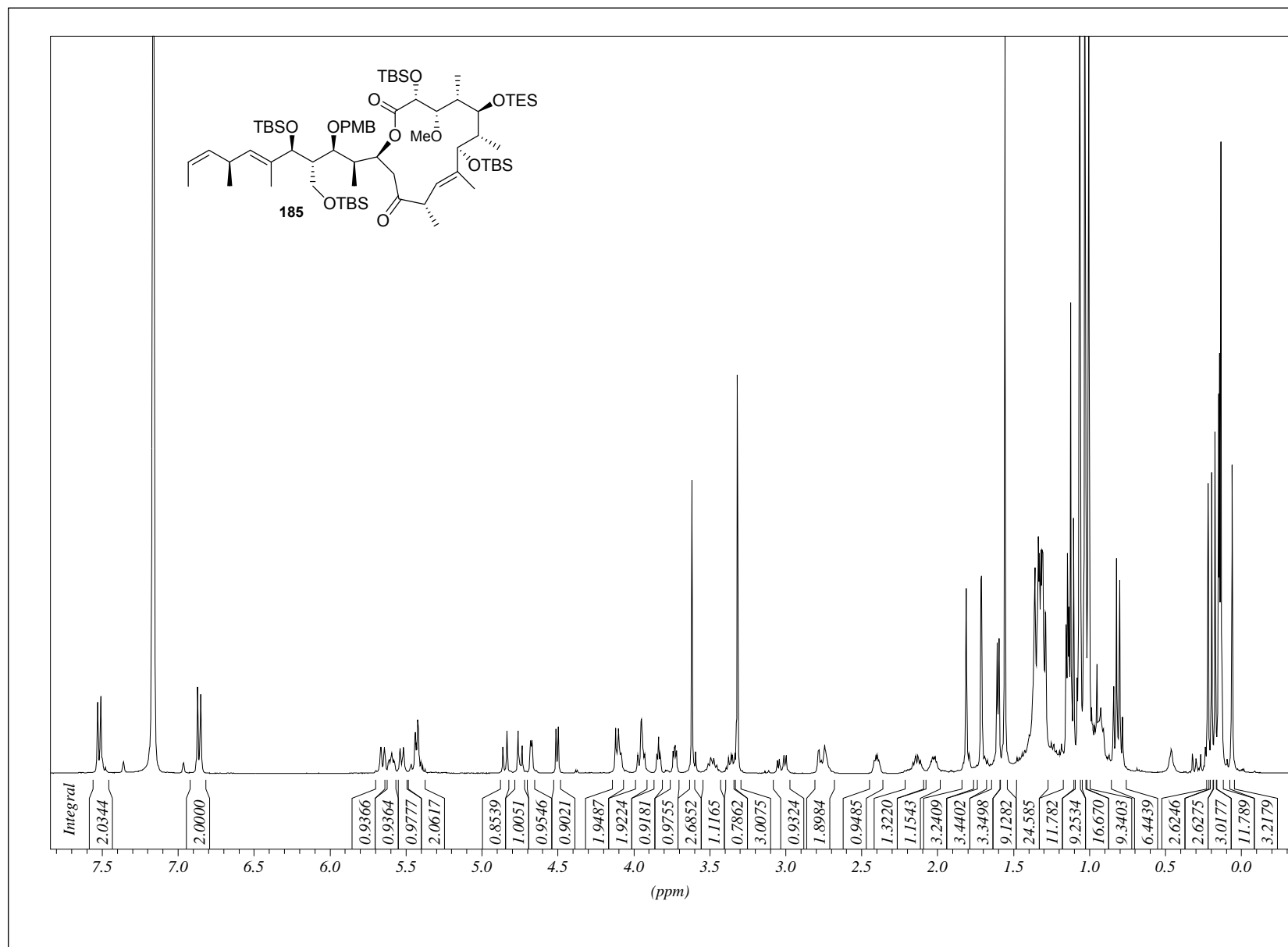


# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6

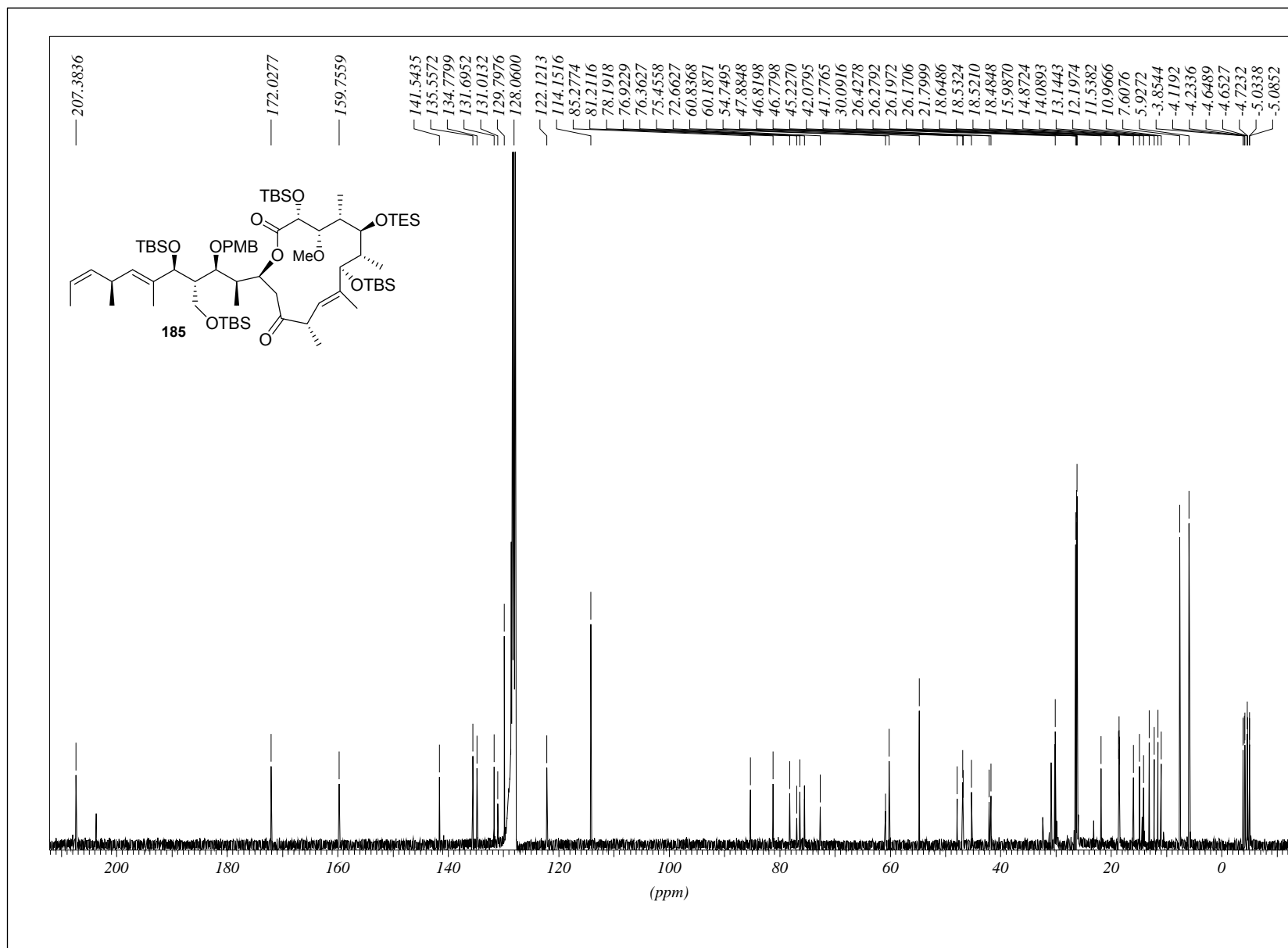




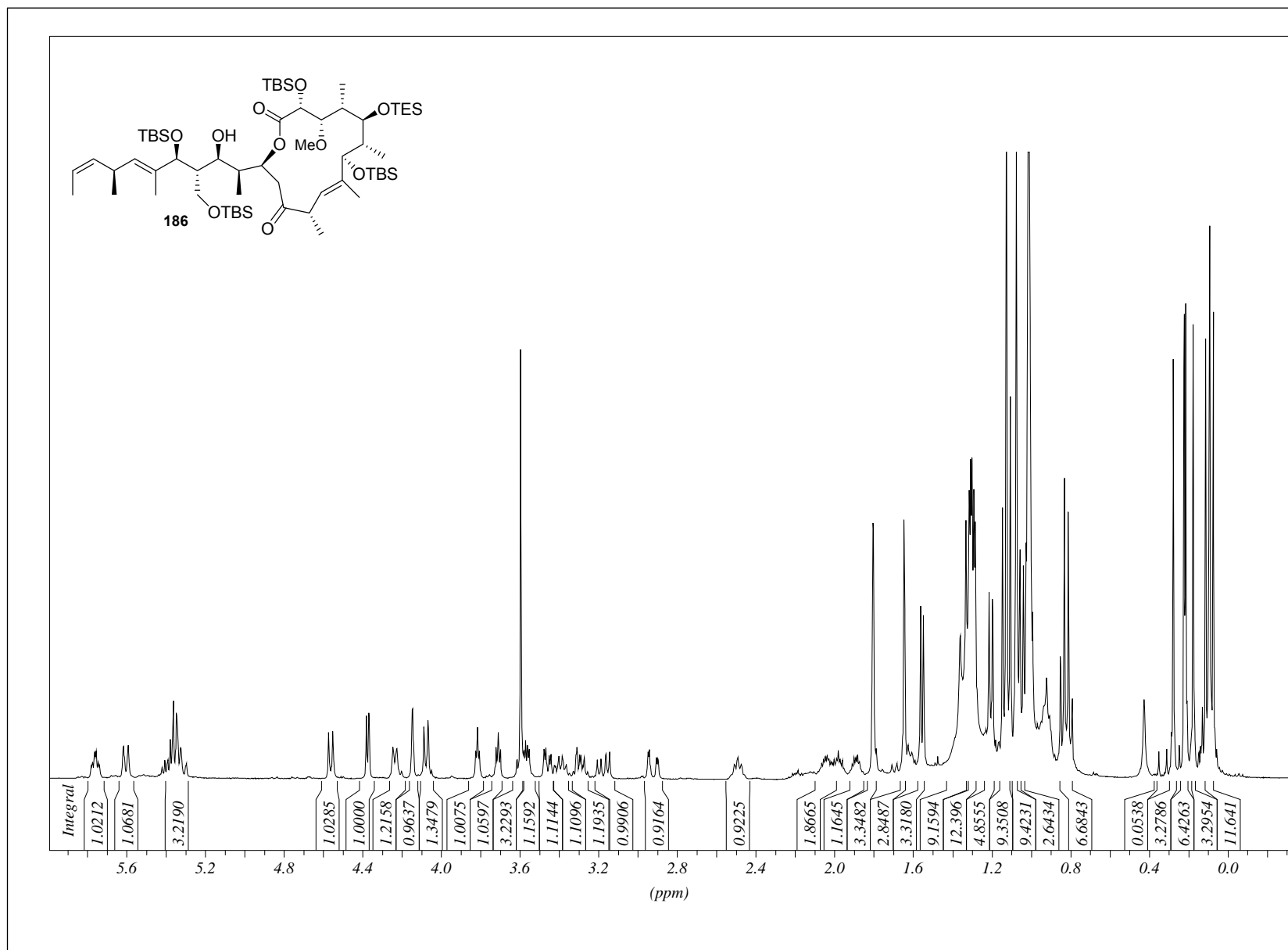
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6



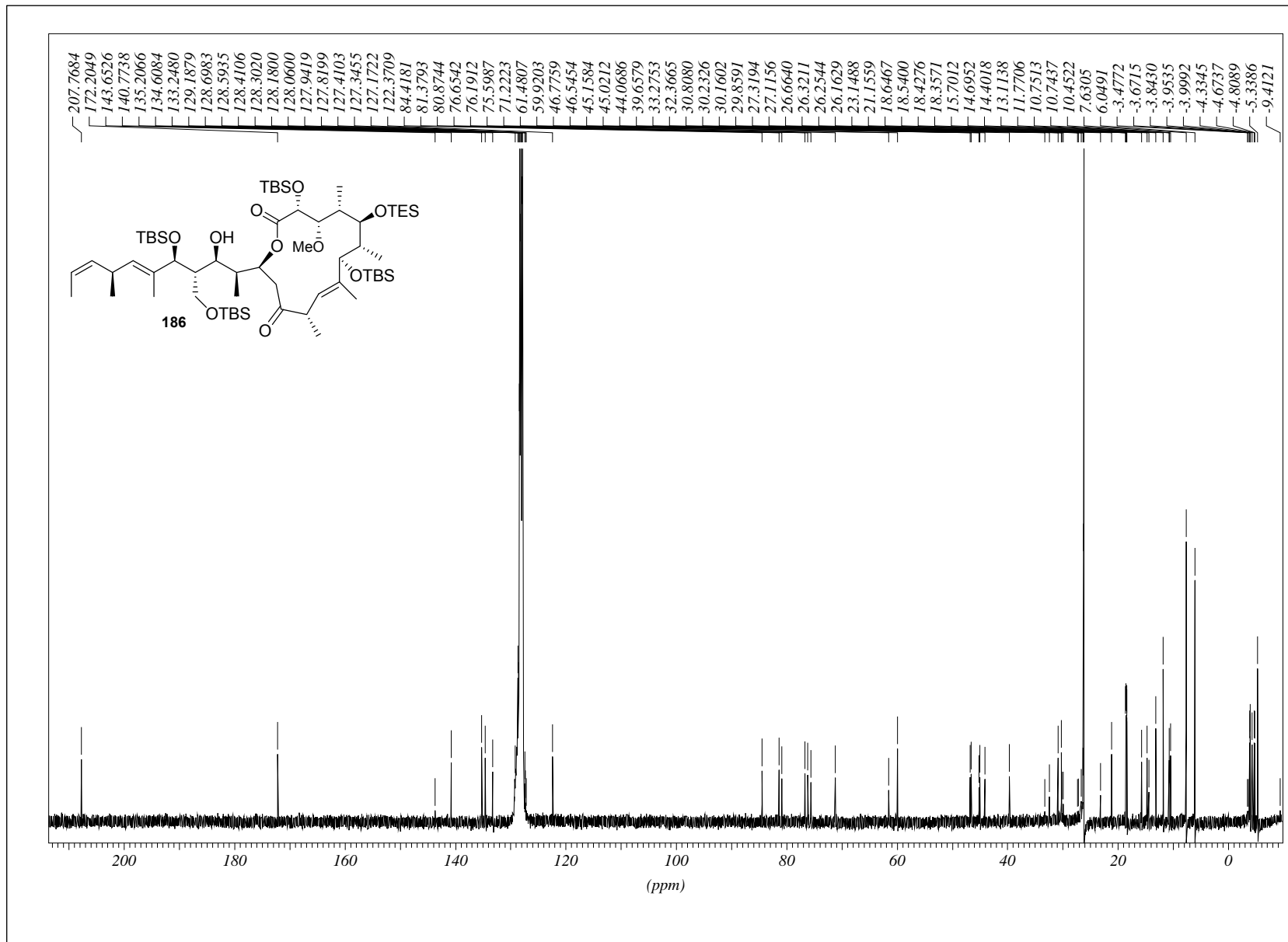
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6



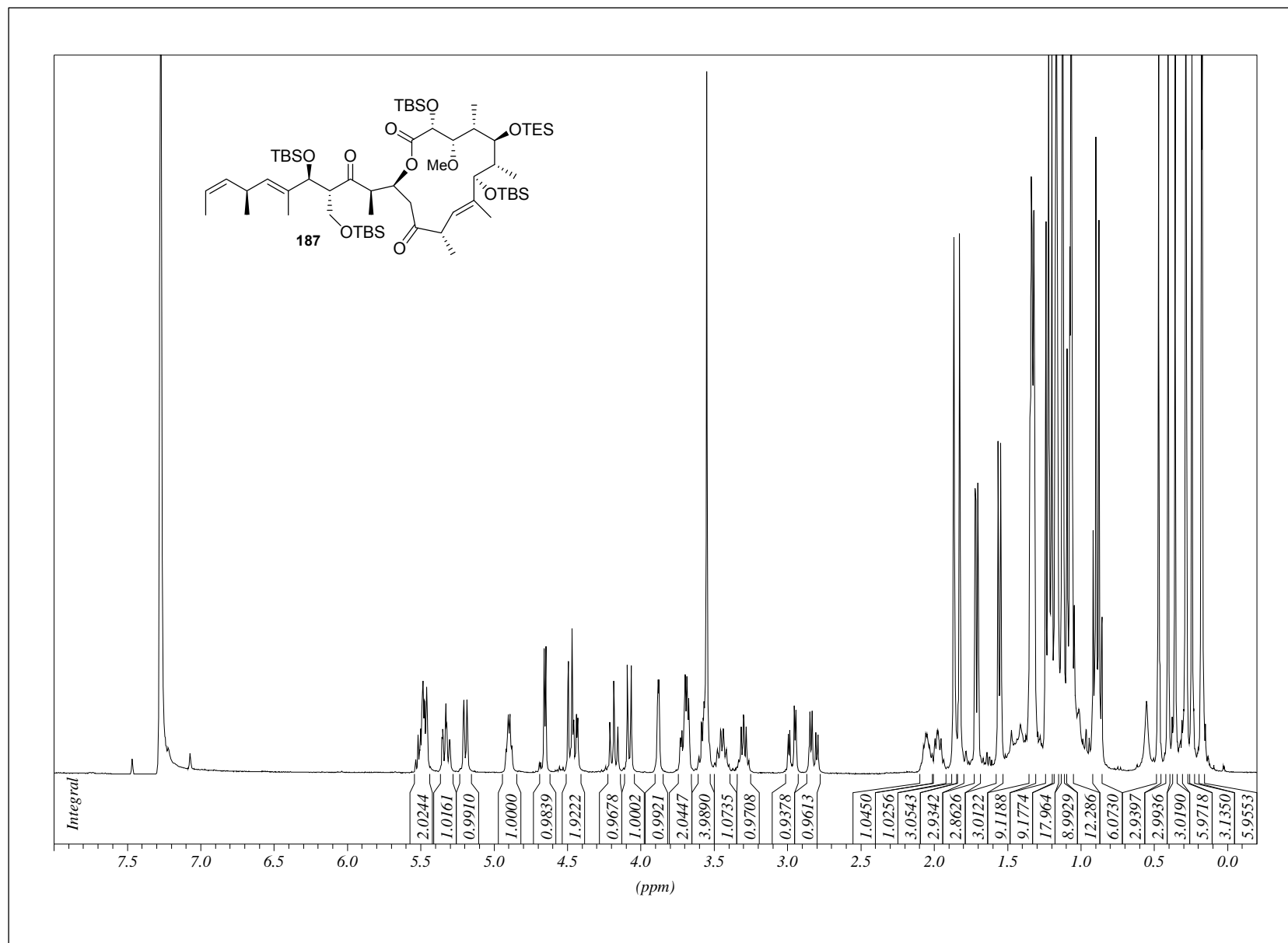
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6



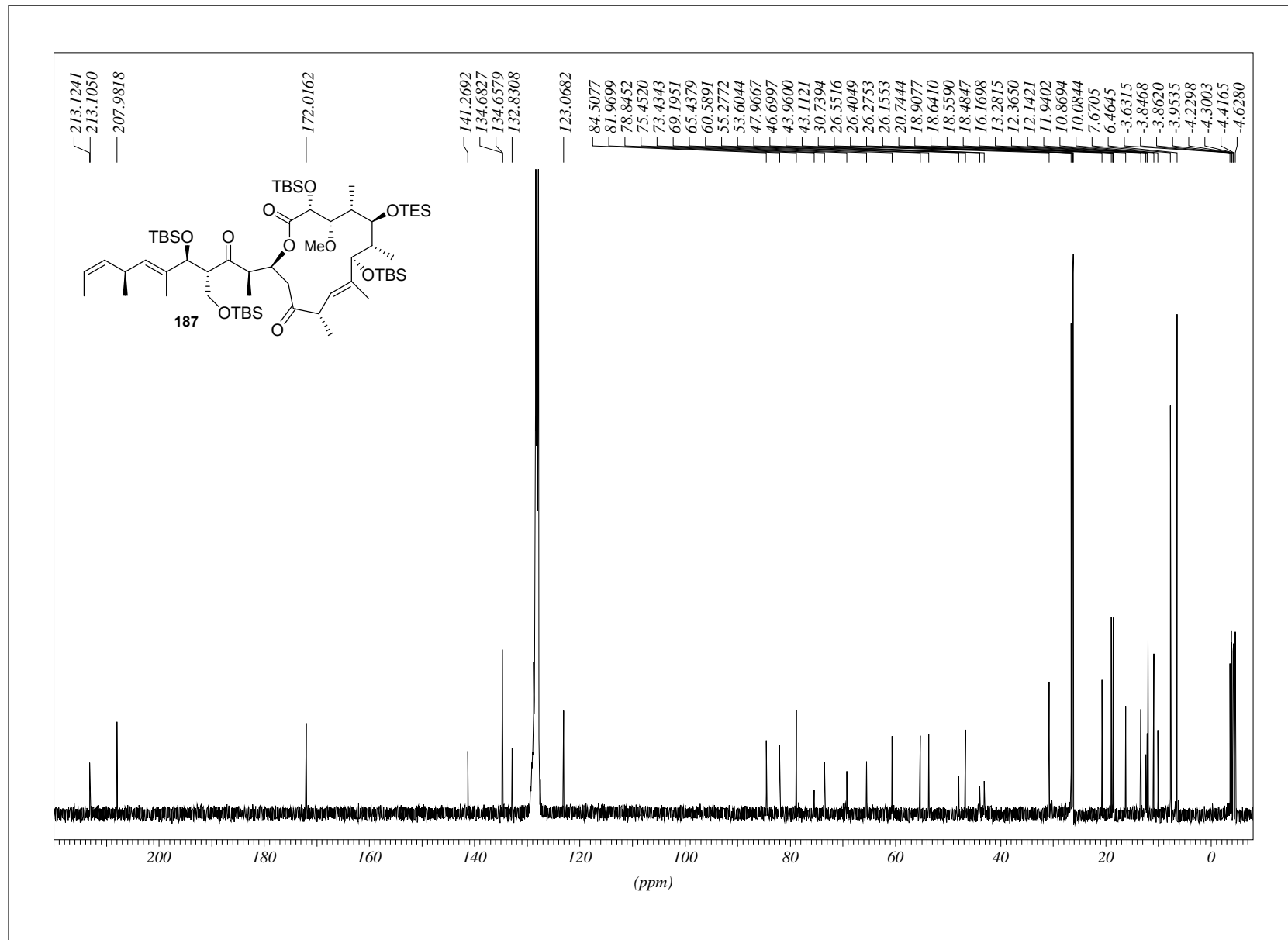
## 331



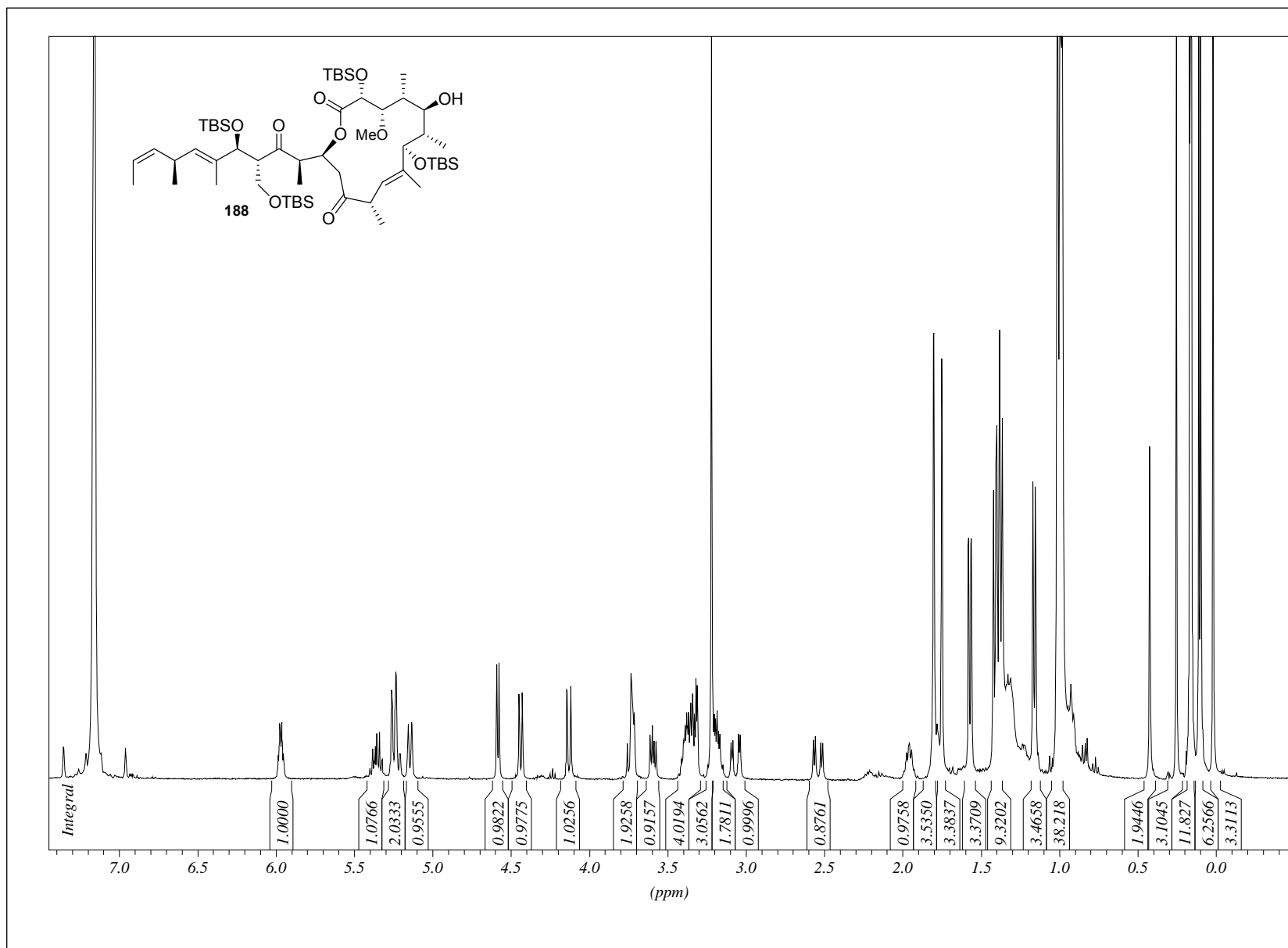
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6



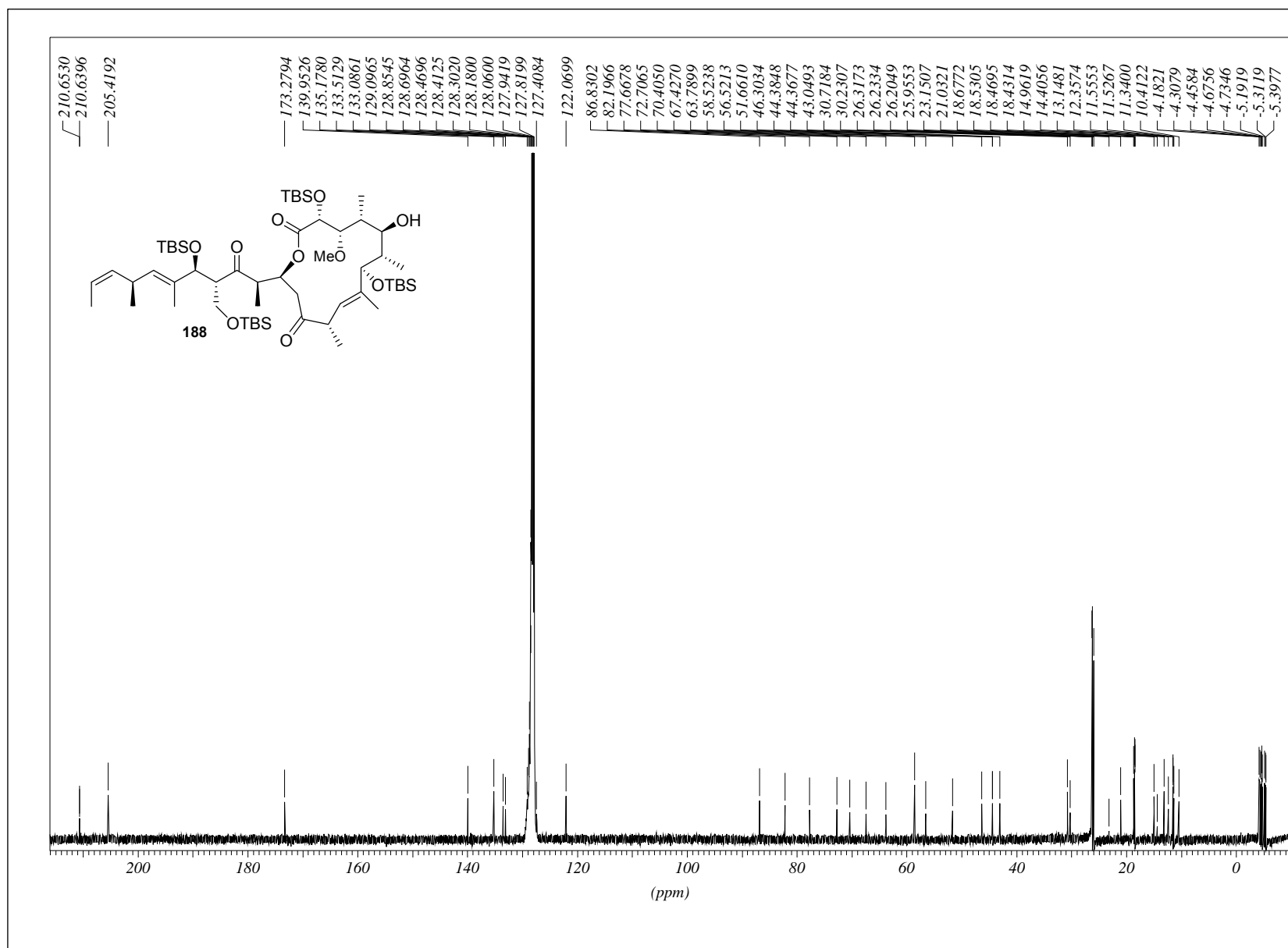
## 333



# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6

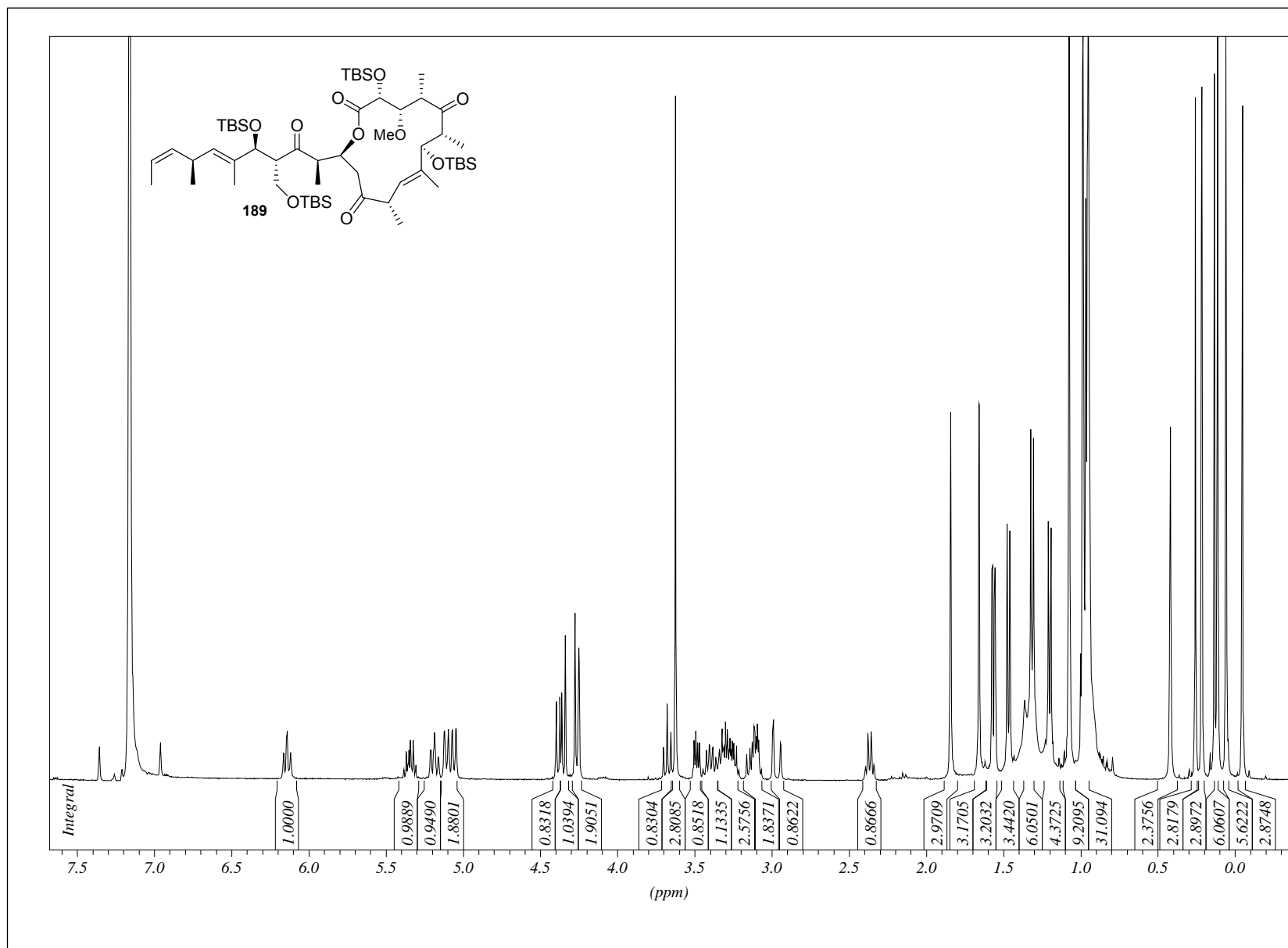


# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6

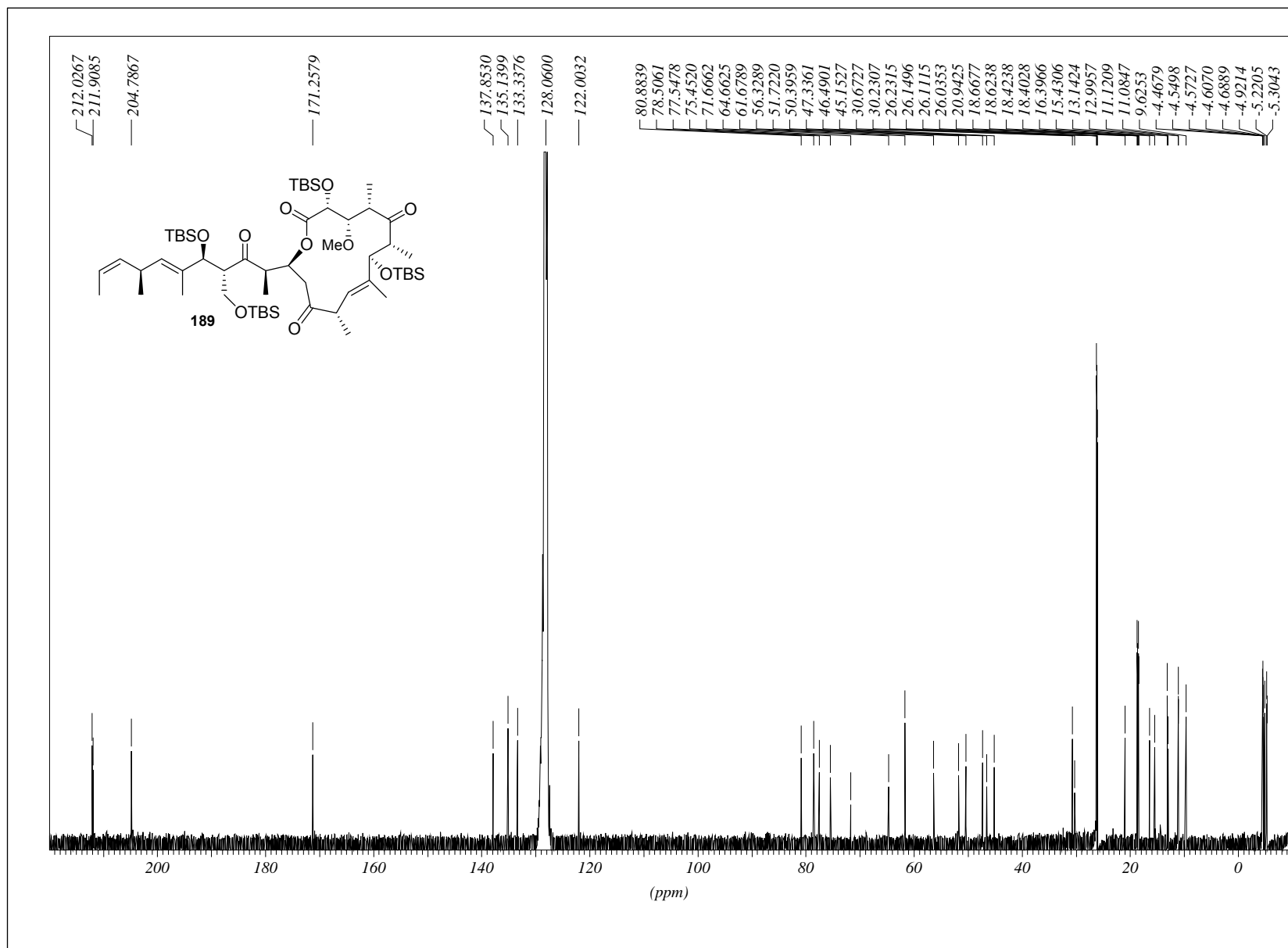




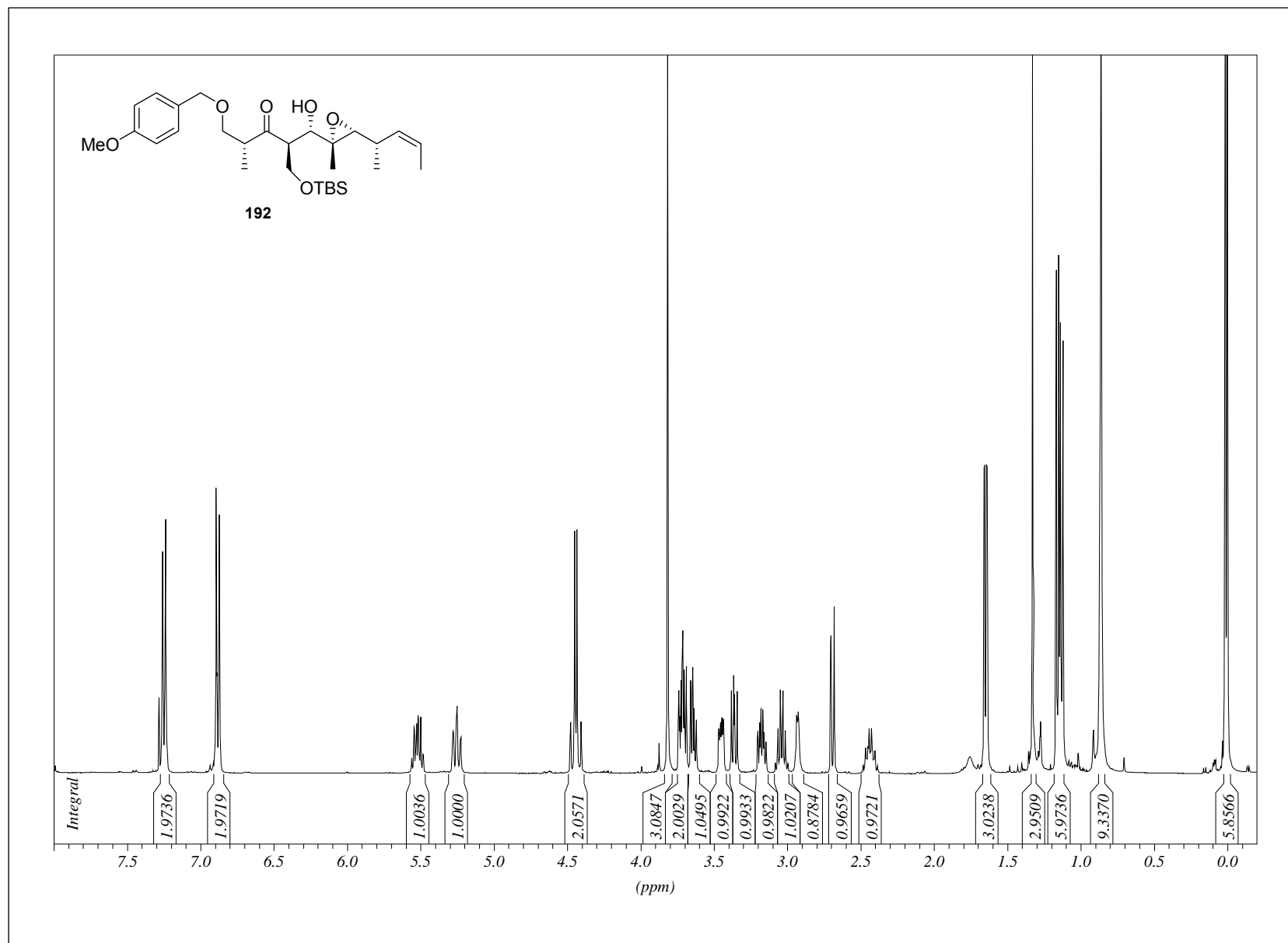
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6



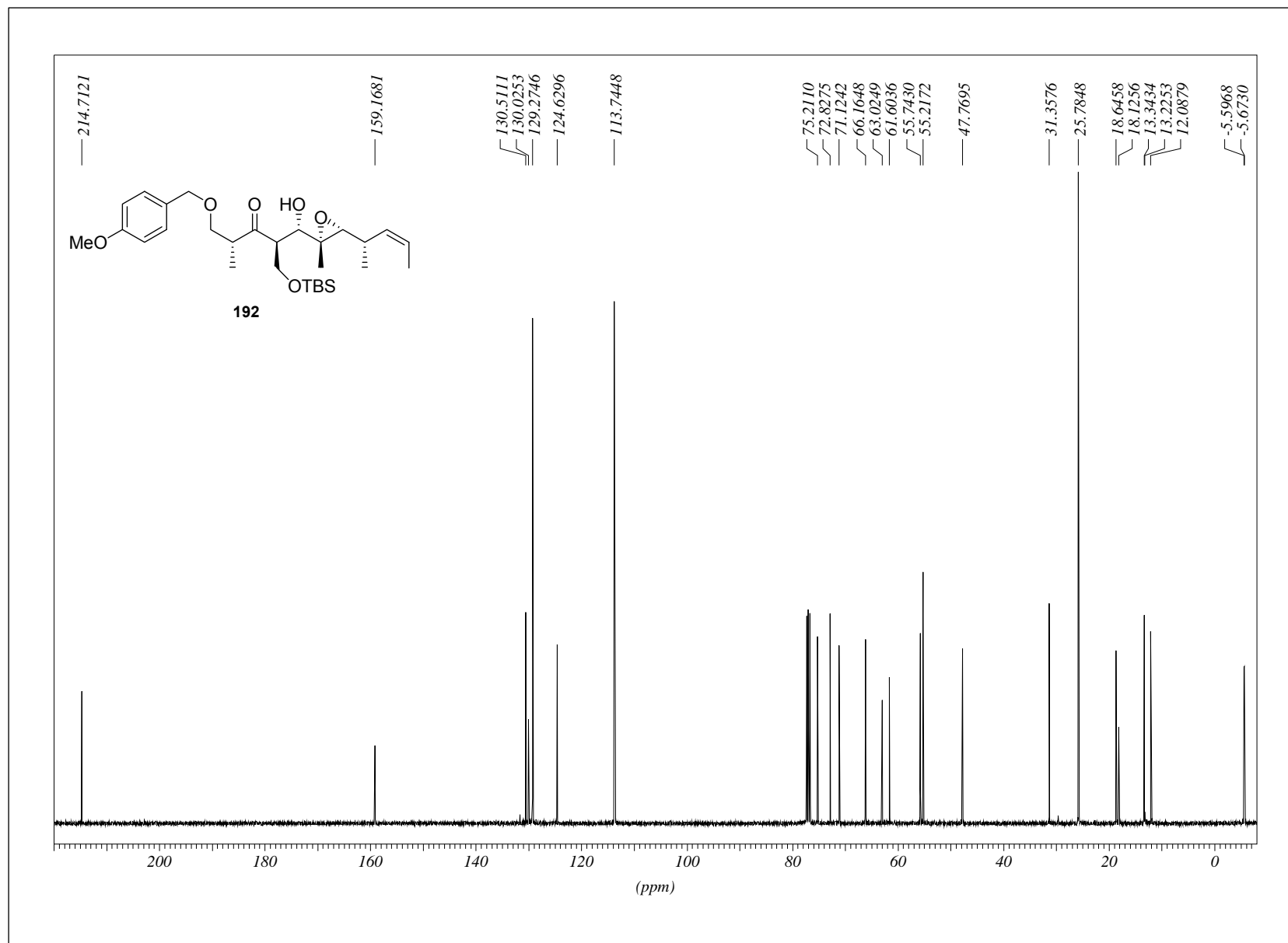
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.6



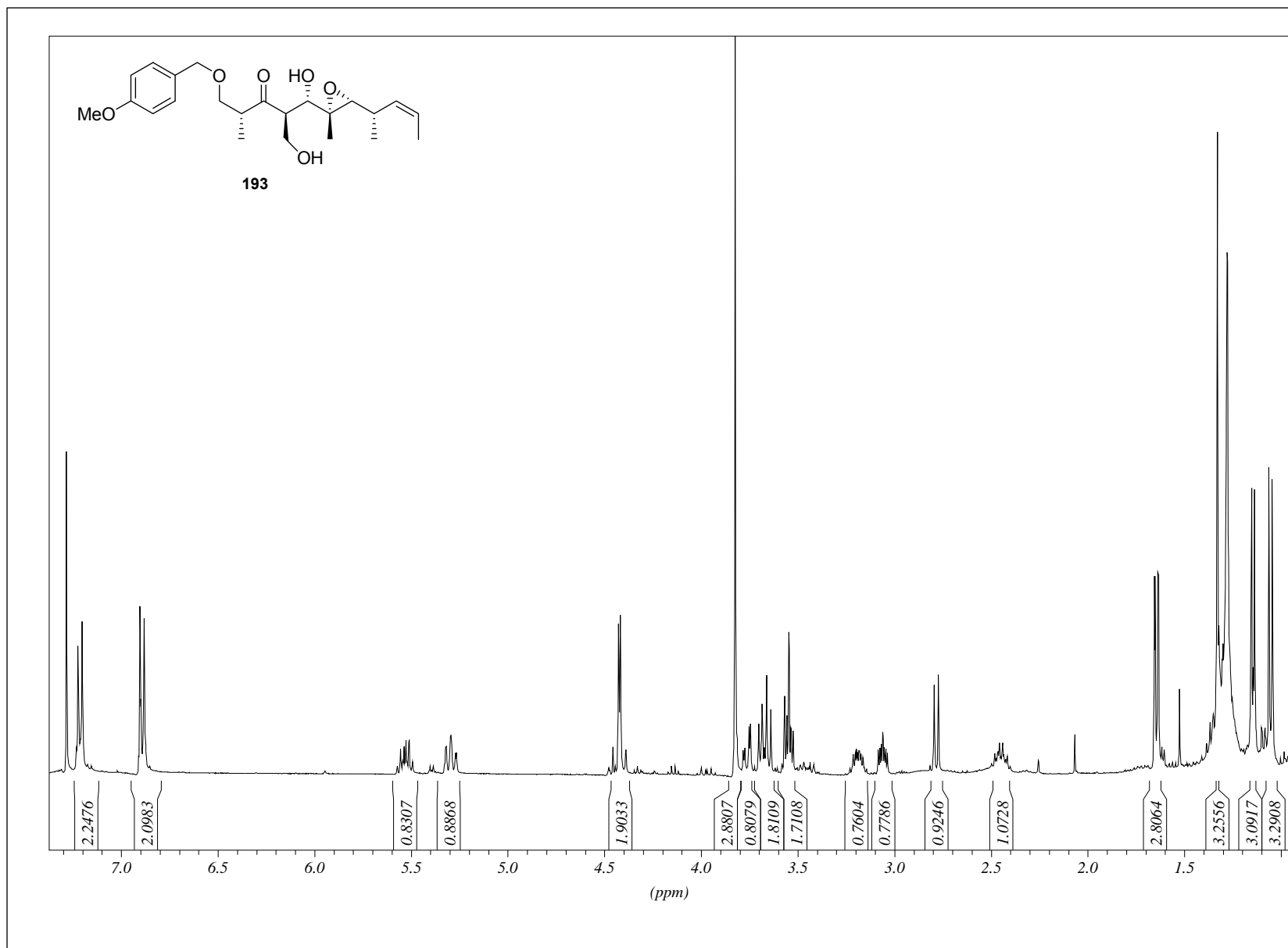
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



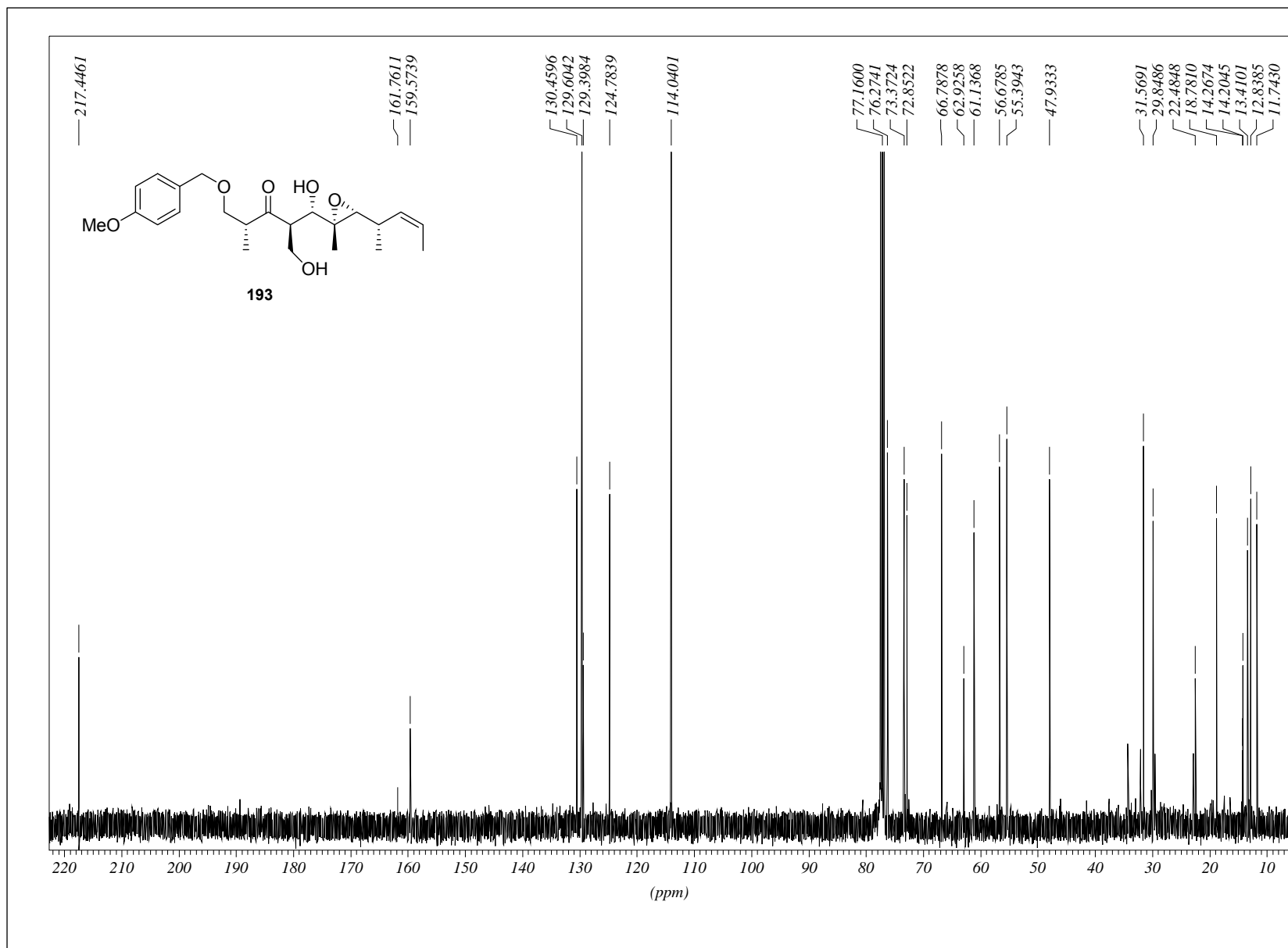
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



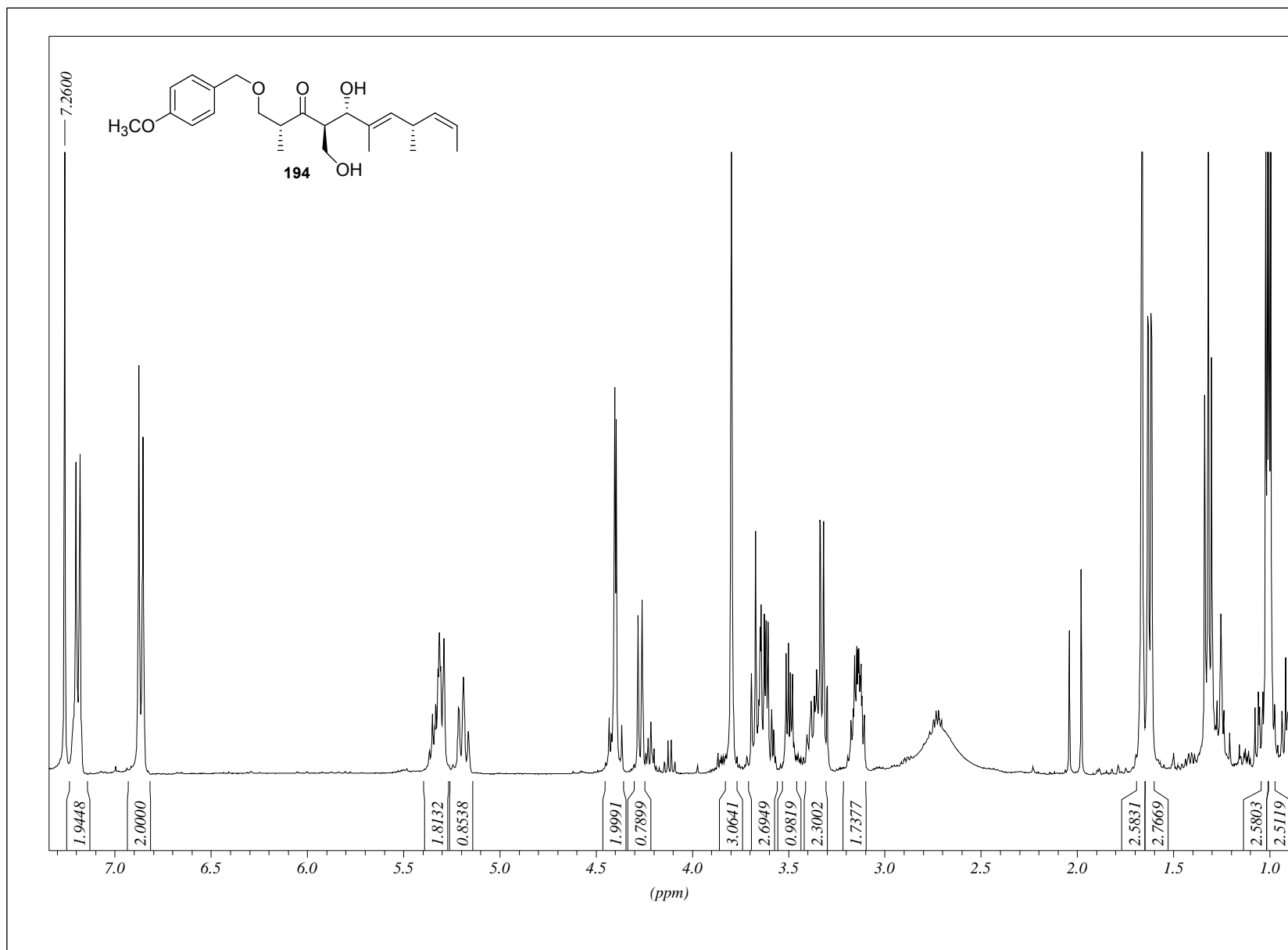
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



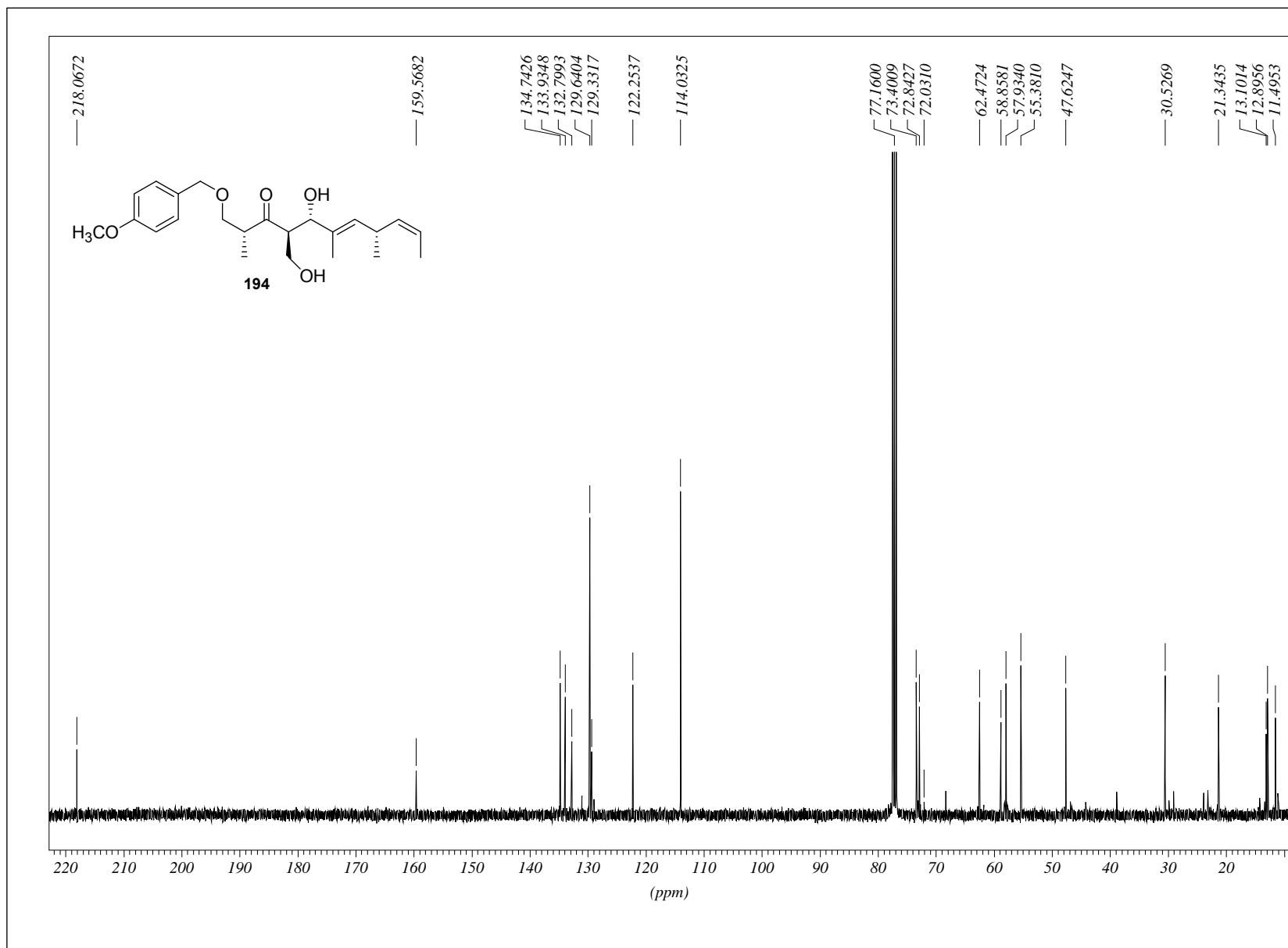
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7

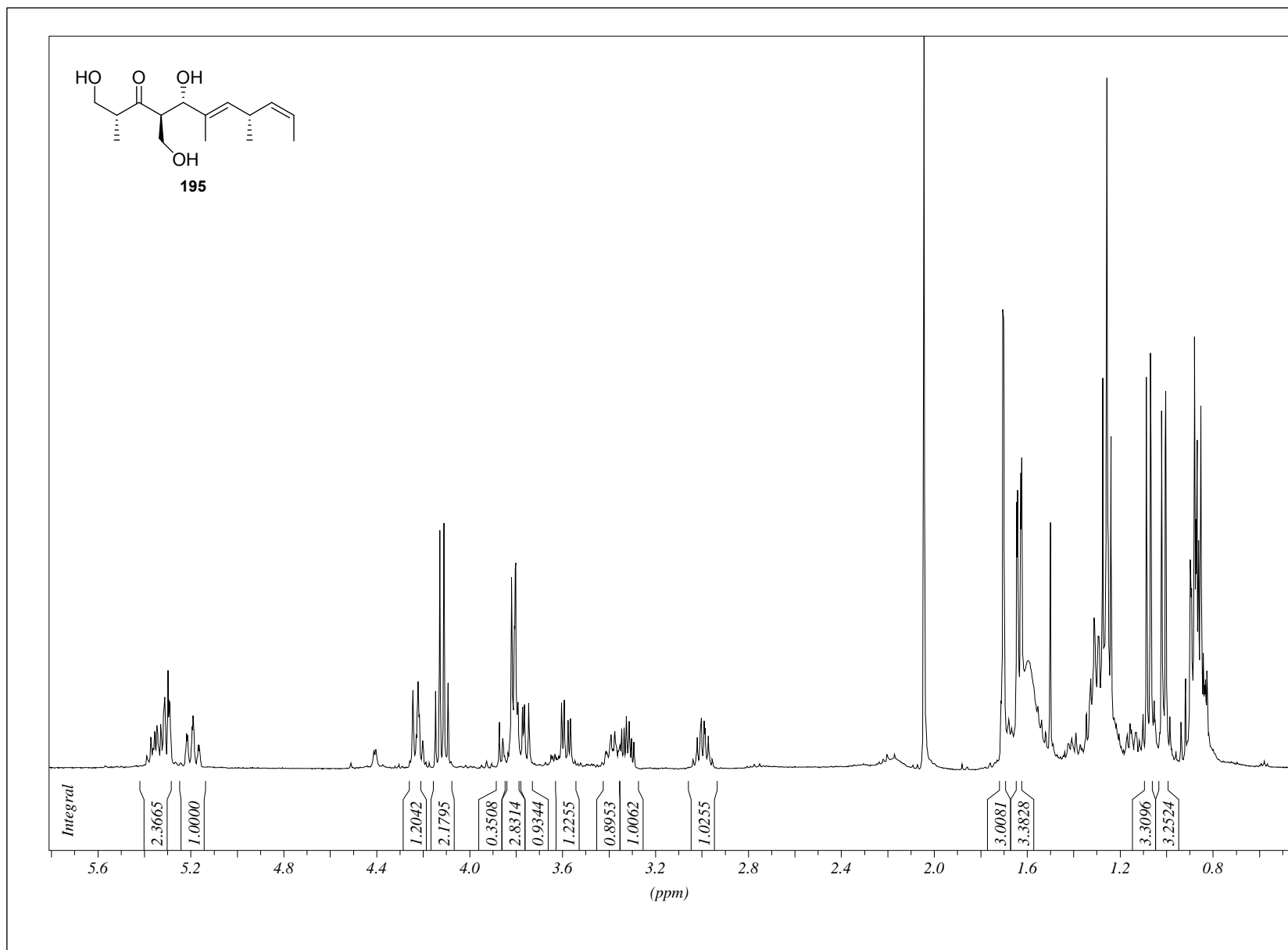


# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7

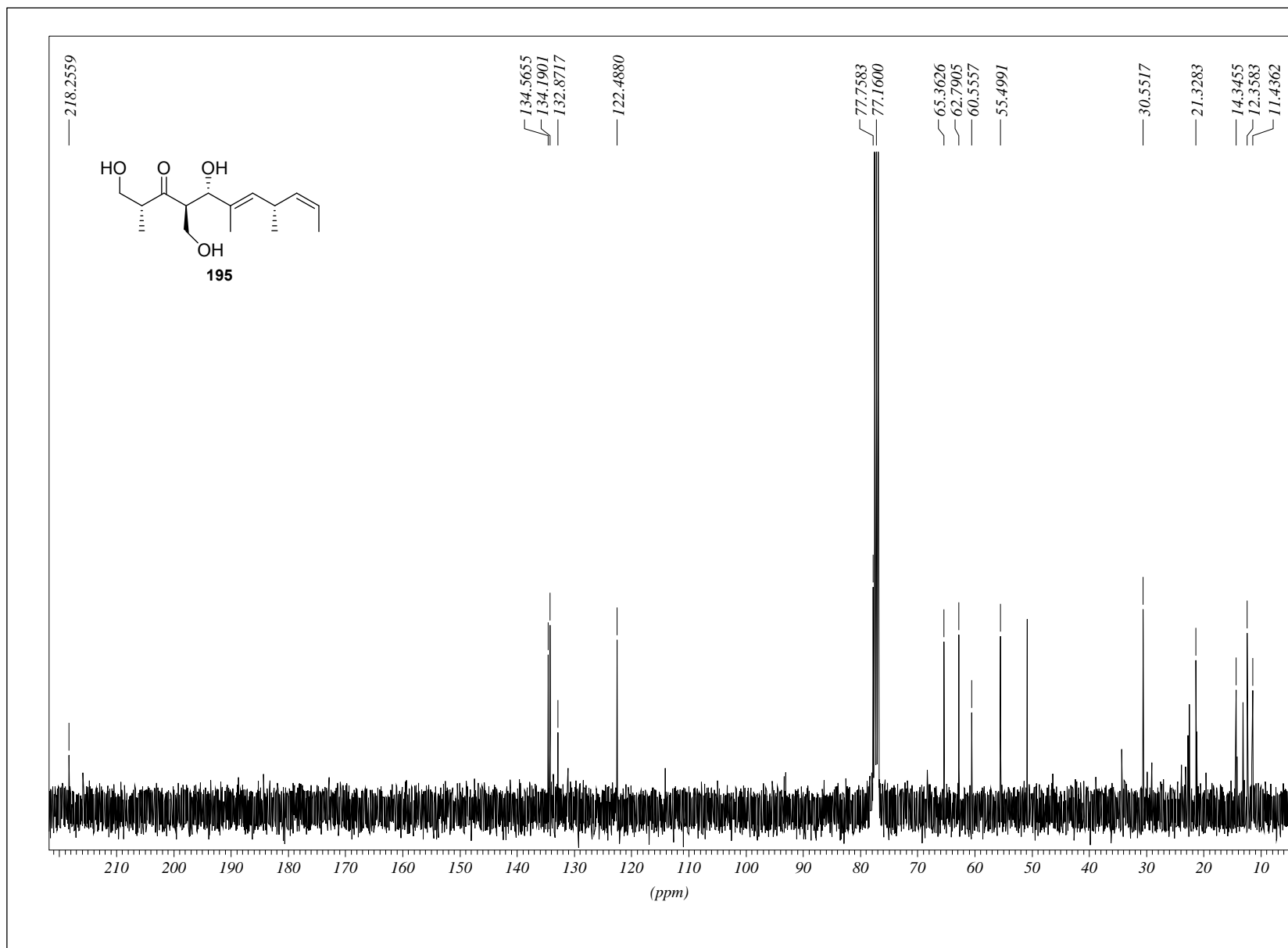




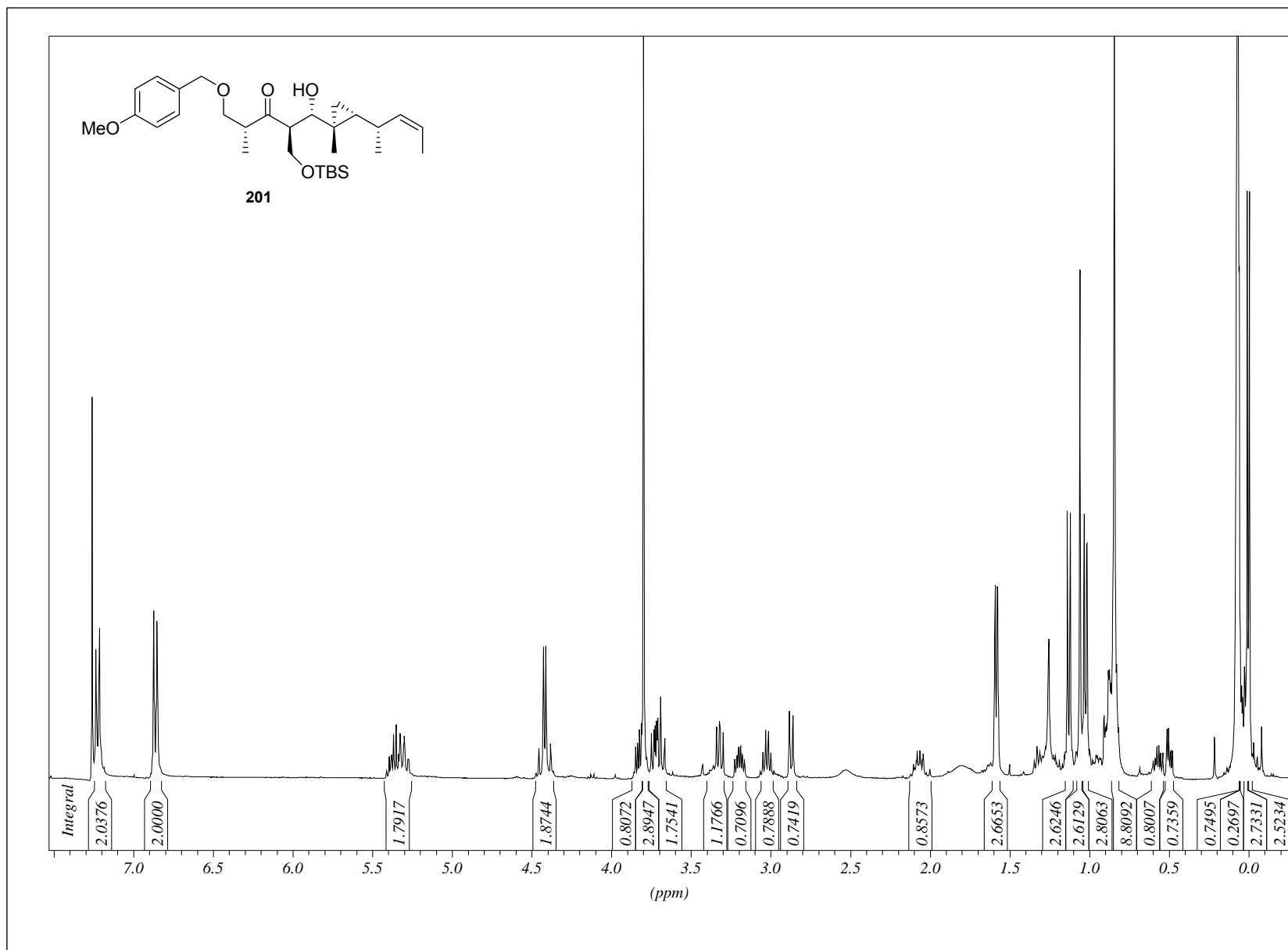
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



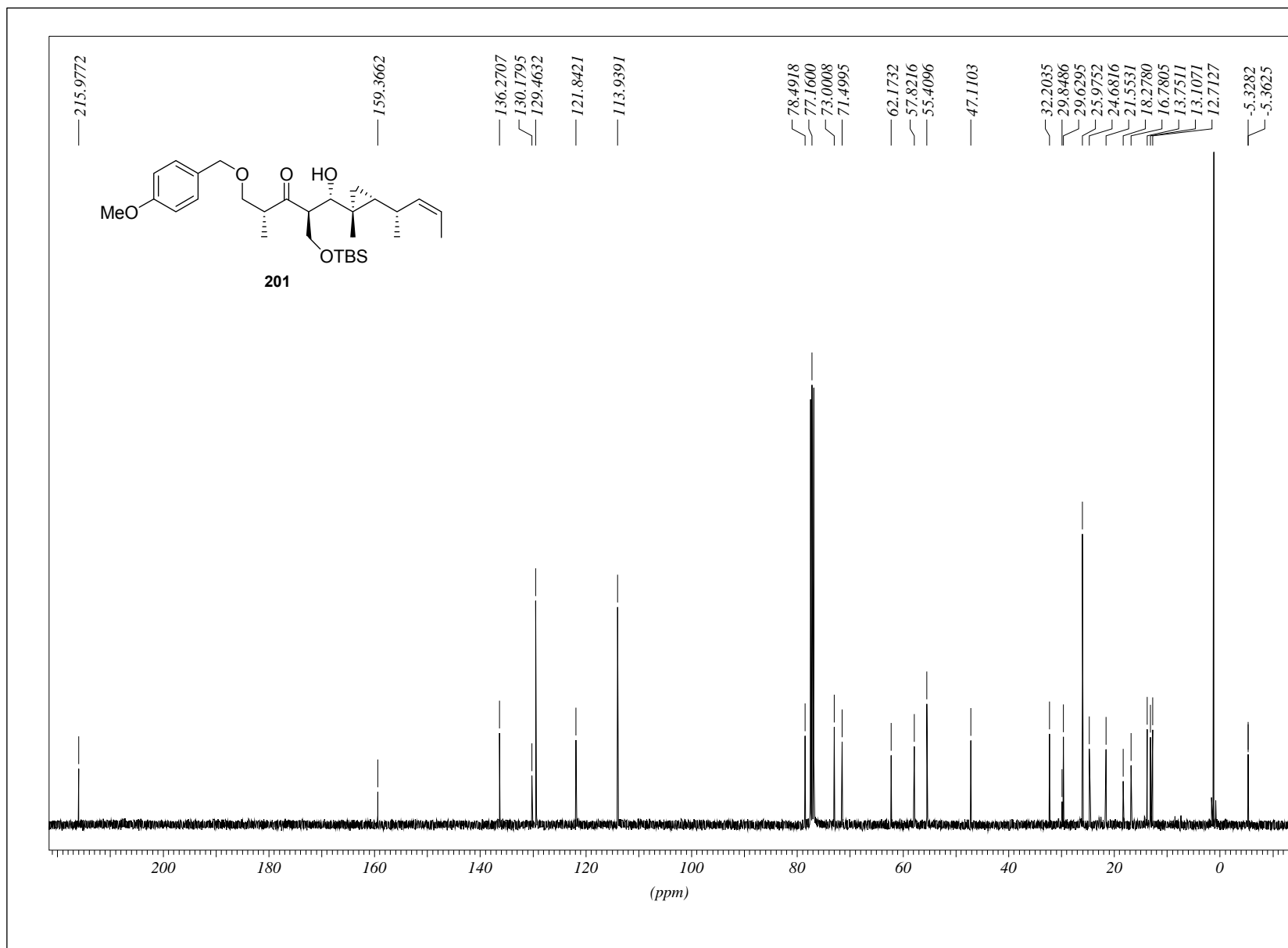
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



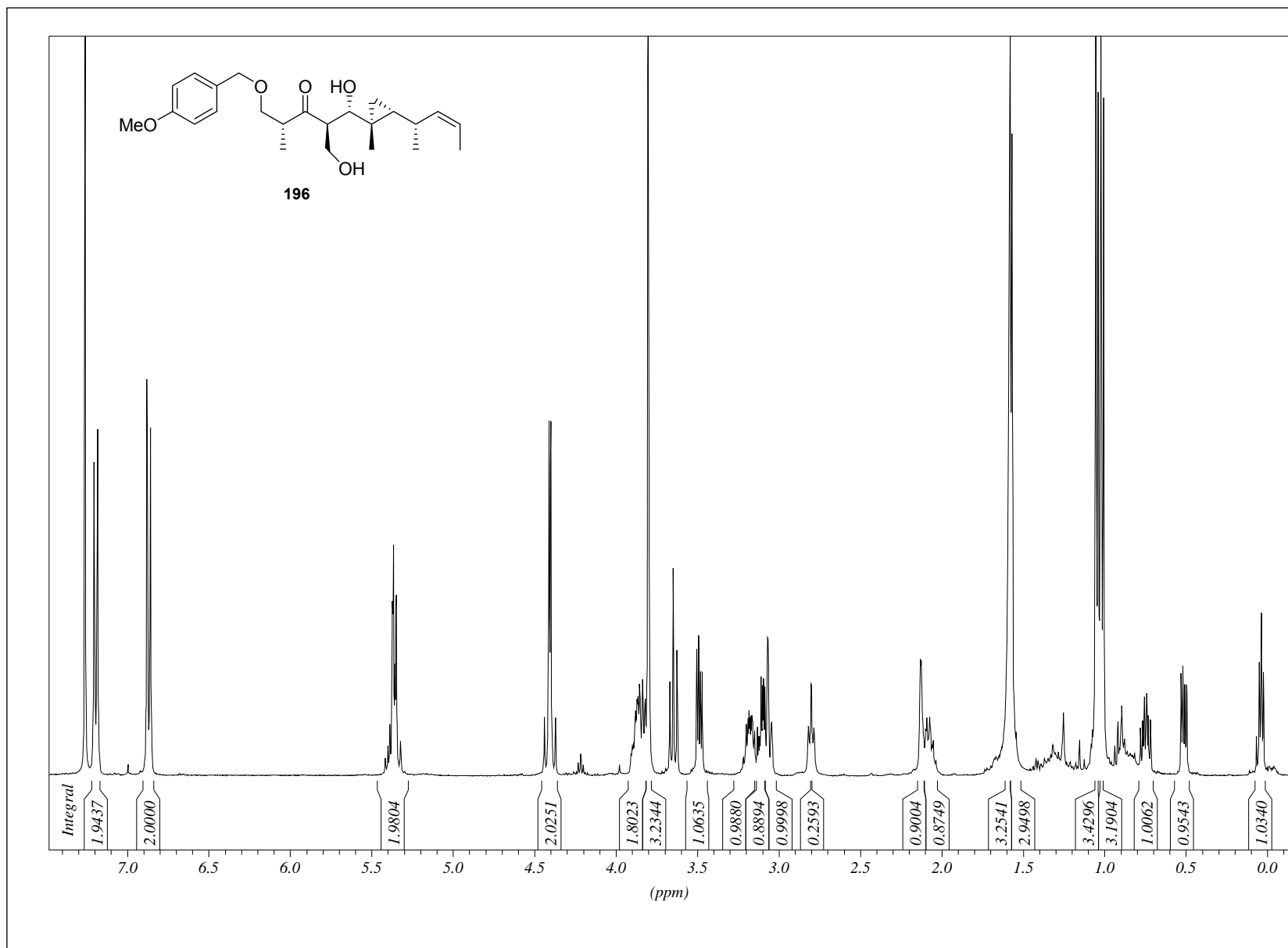
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



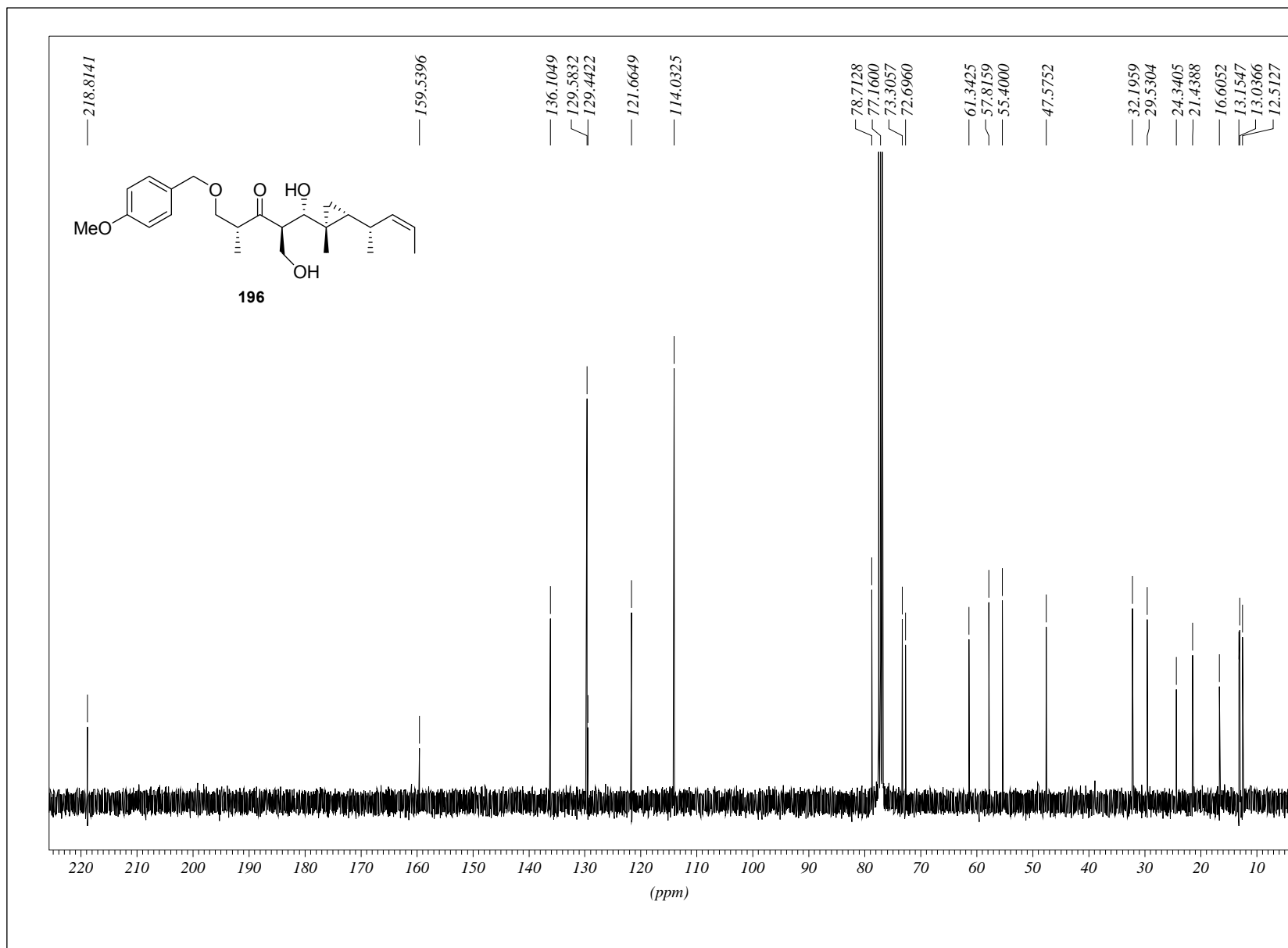
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



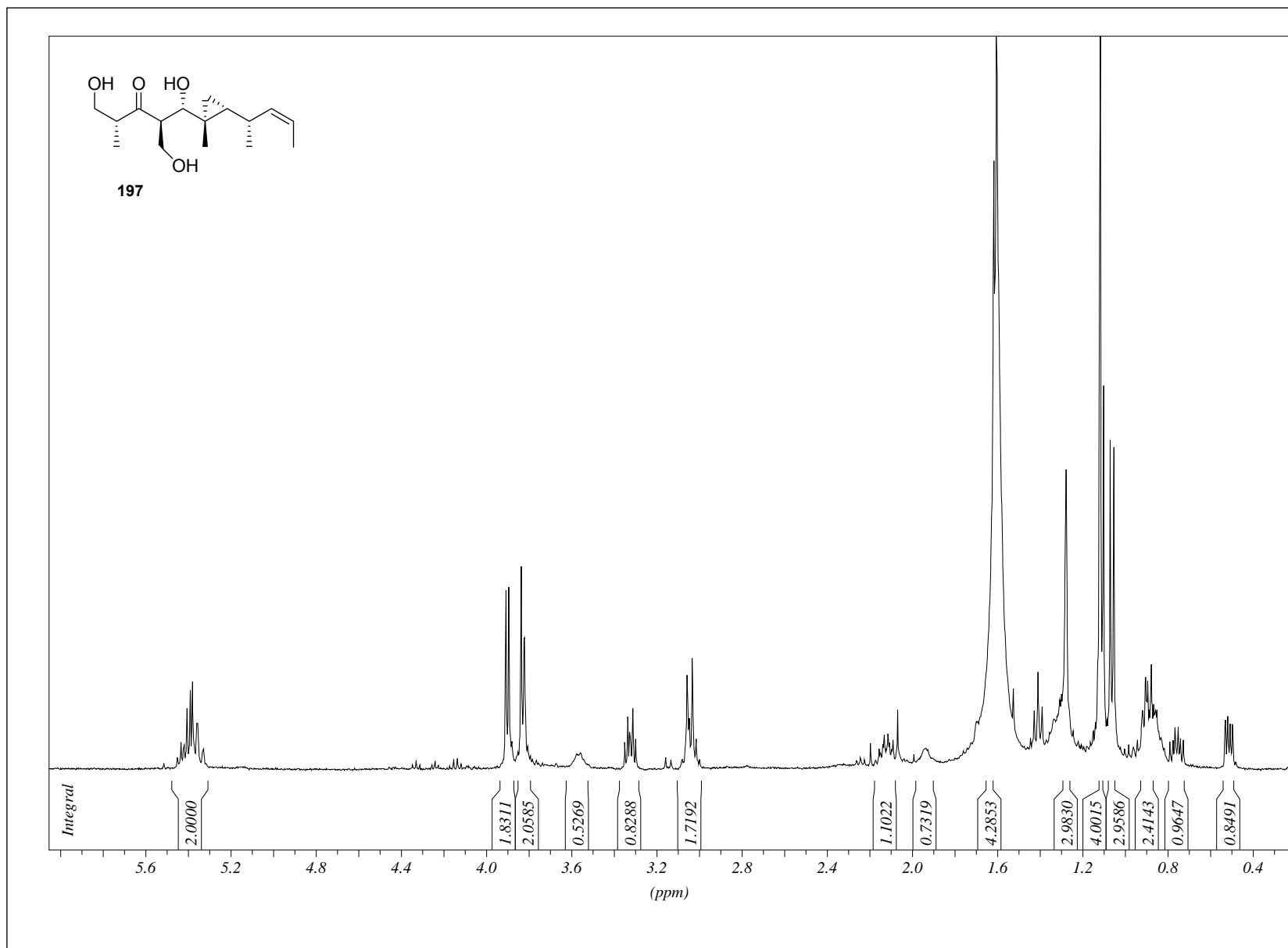
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



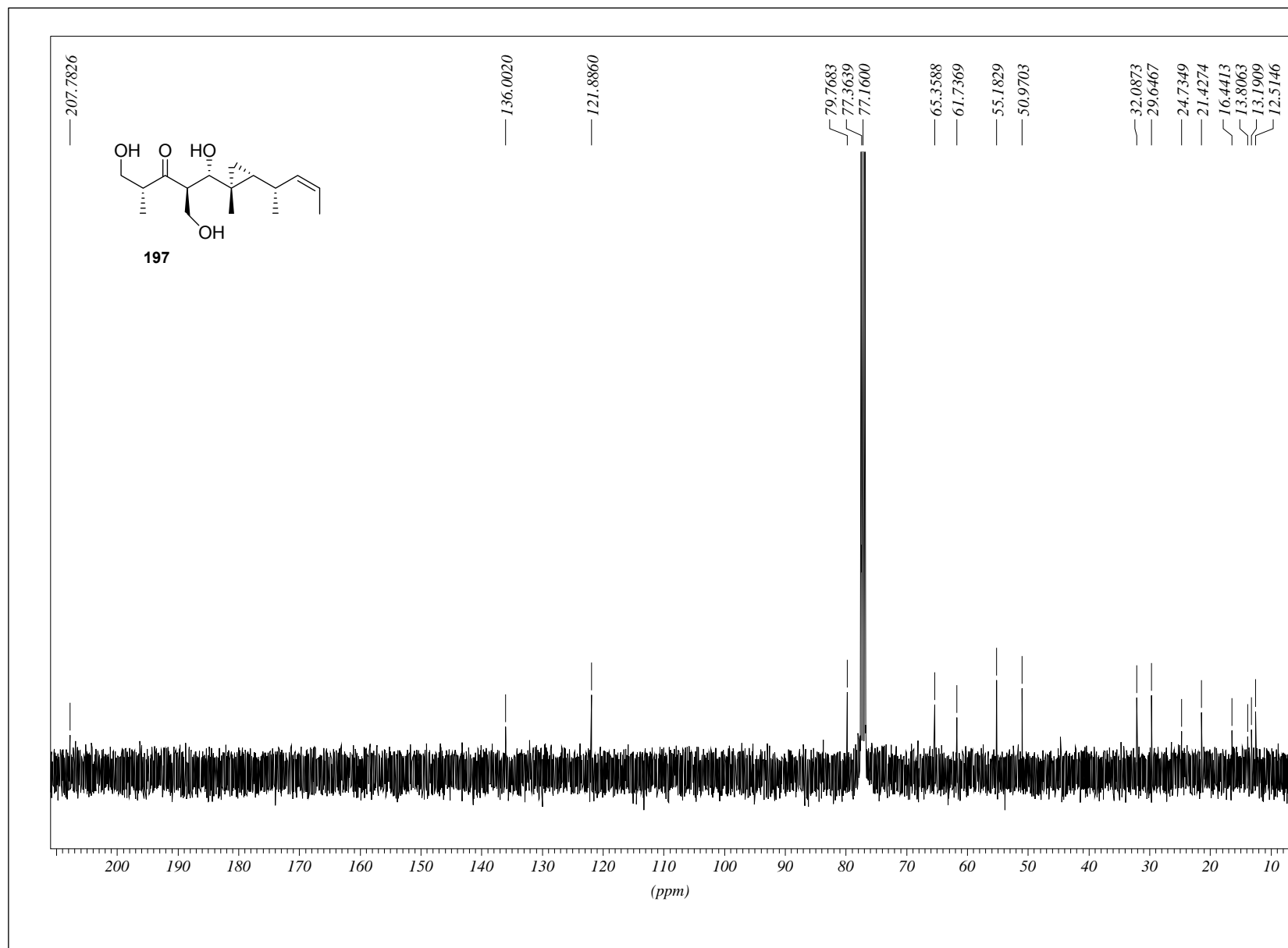
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7

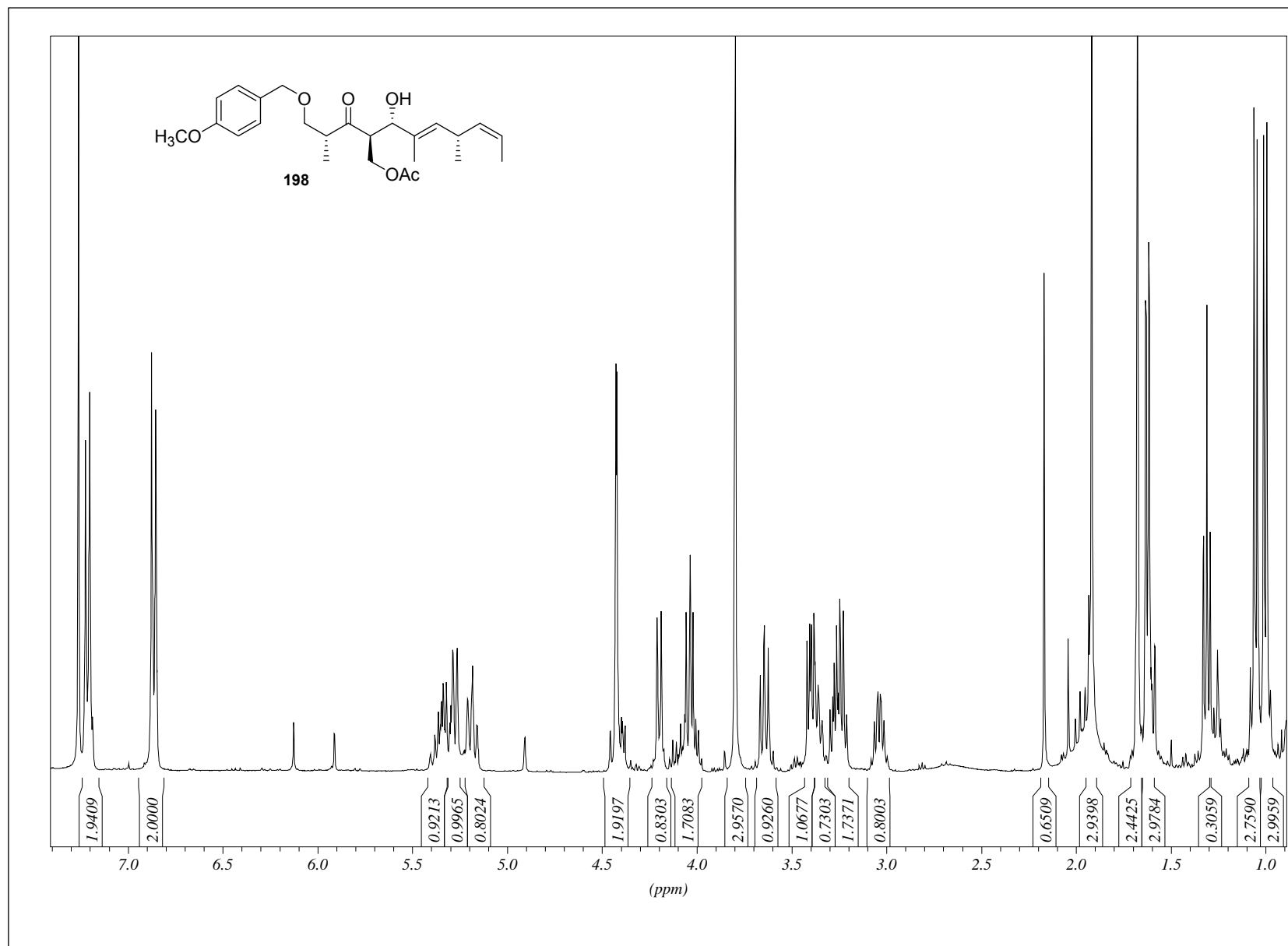


## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7

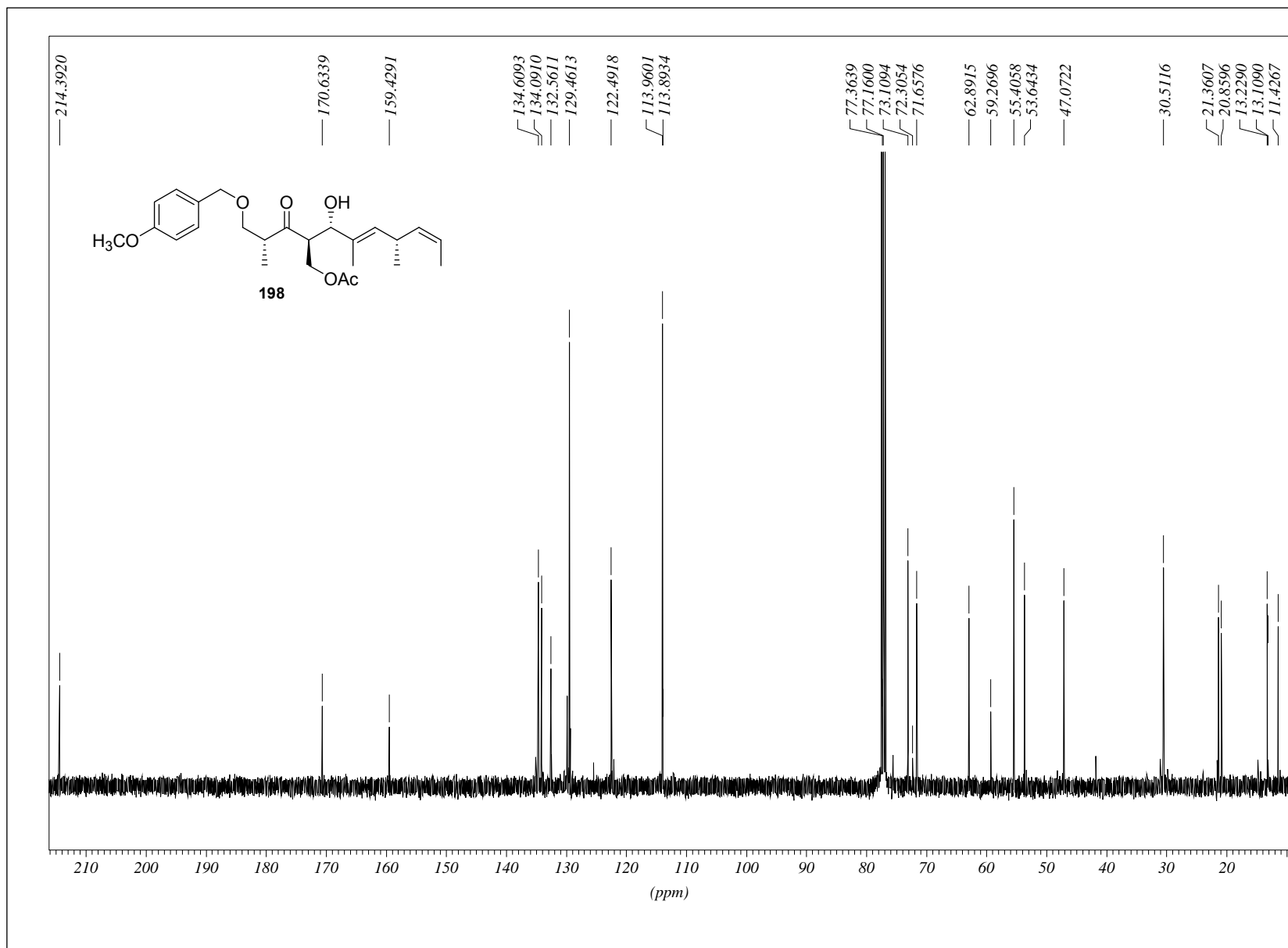




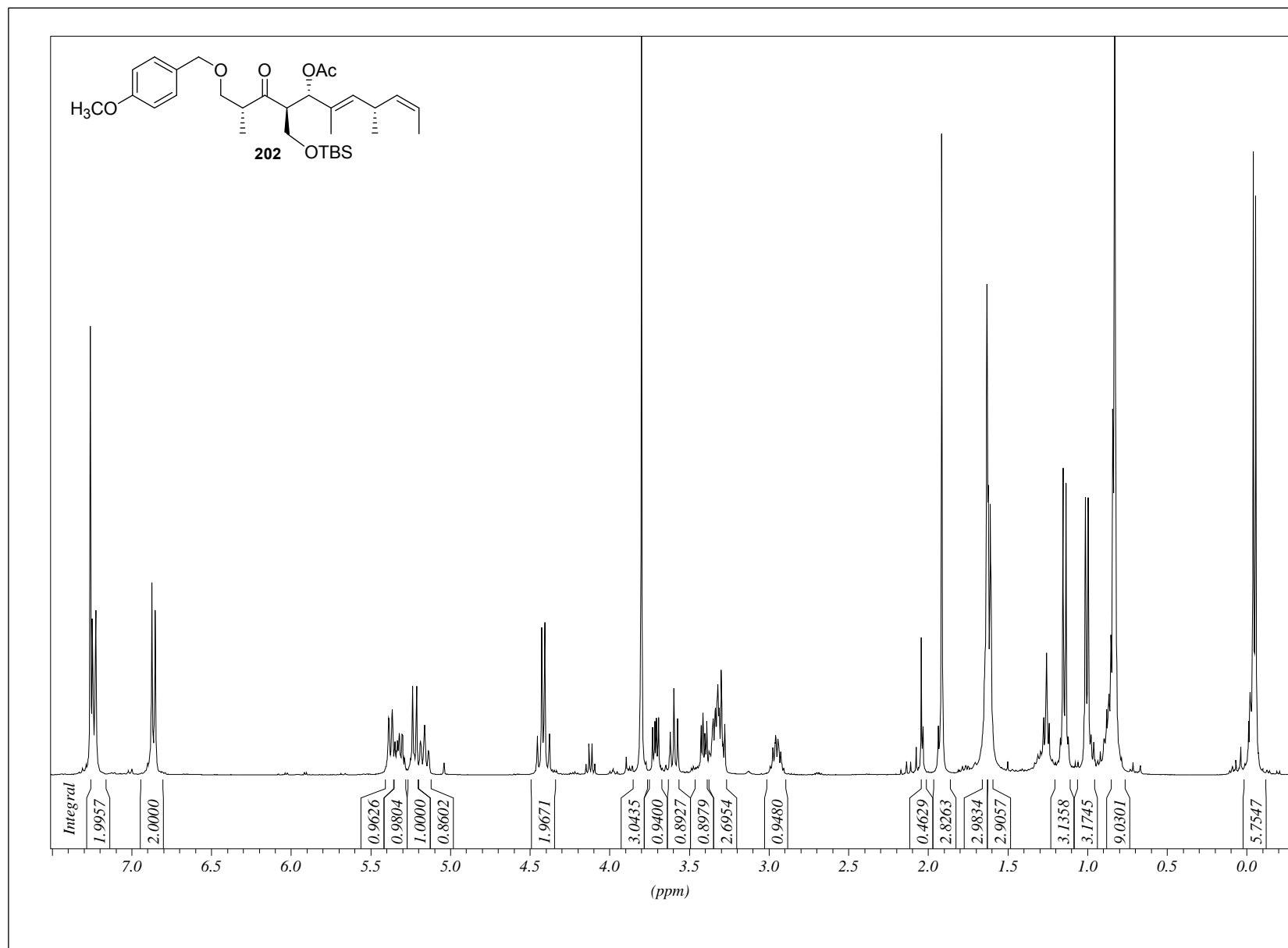
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



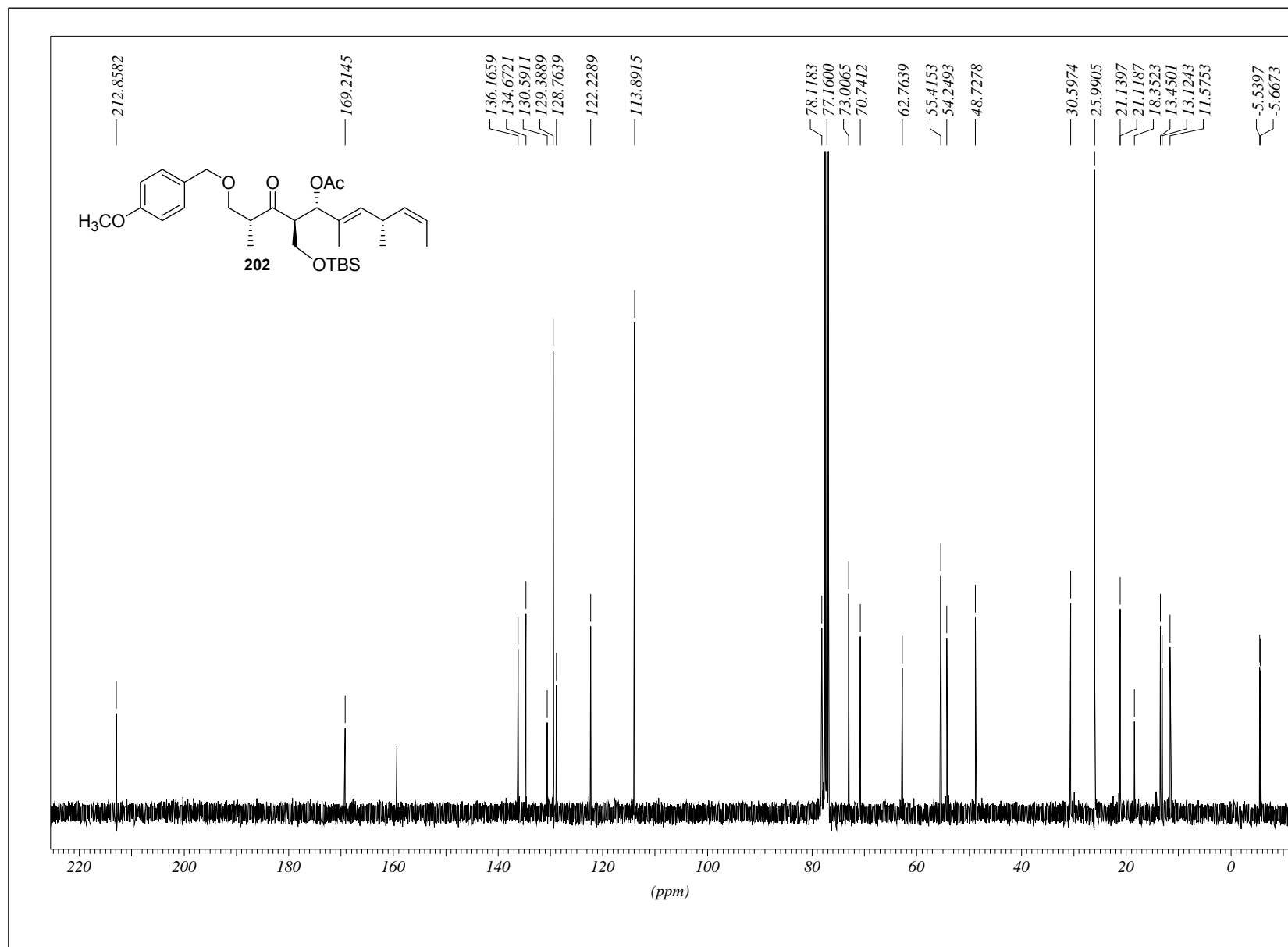
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



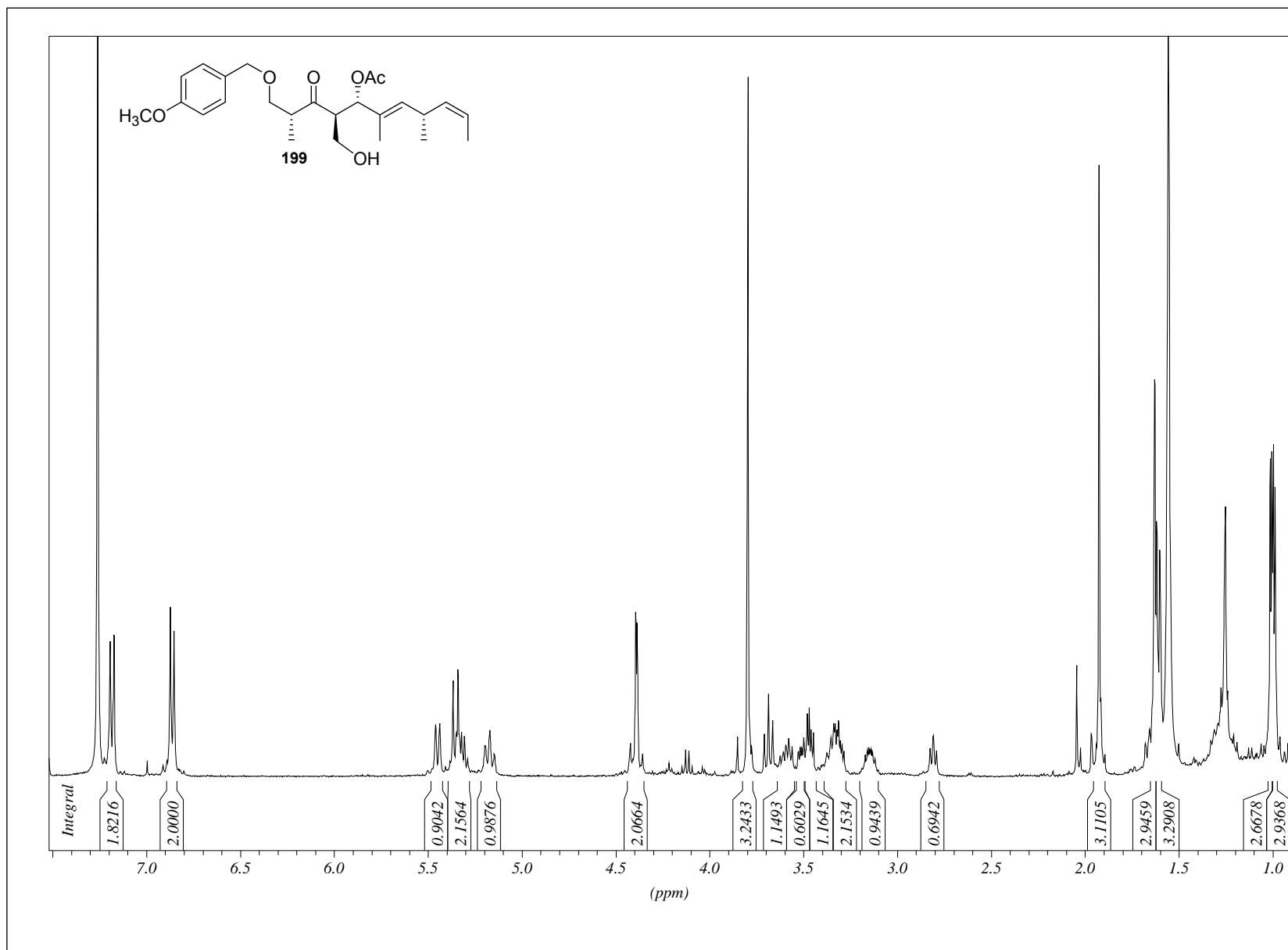
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



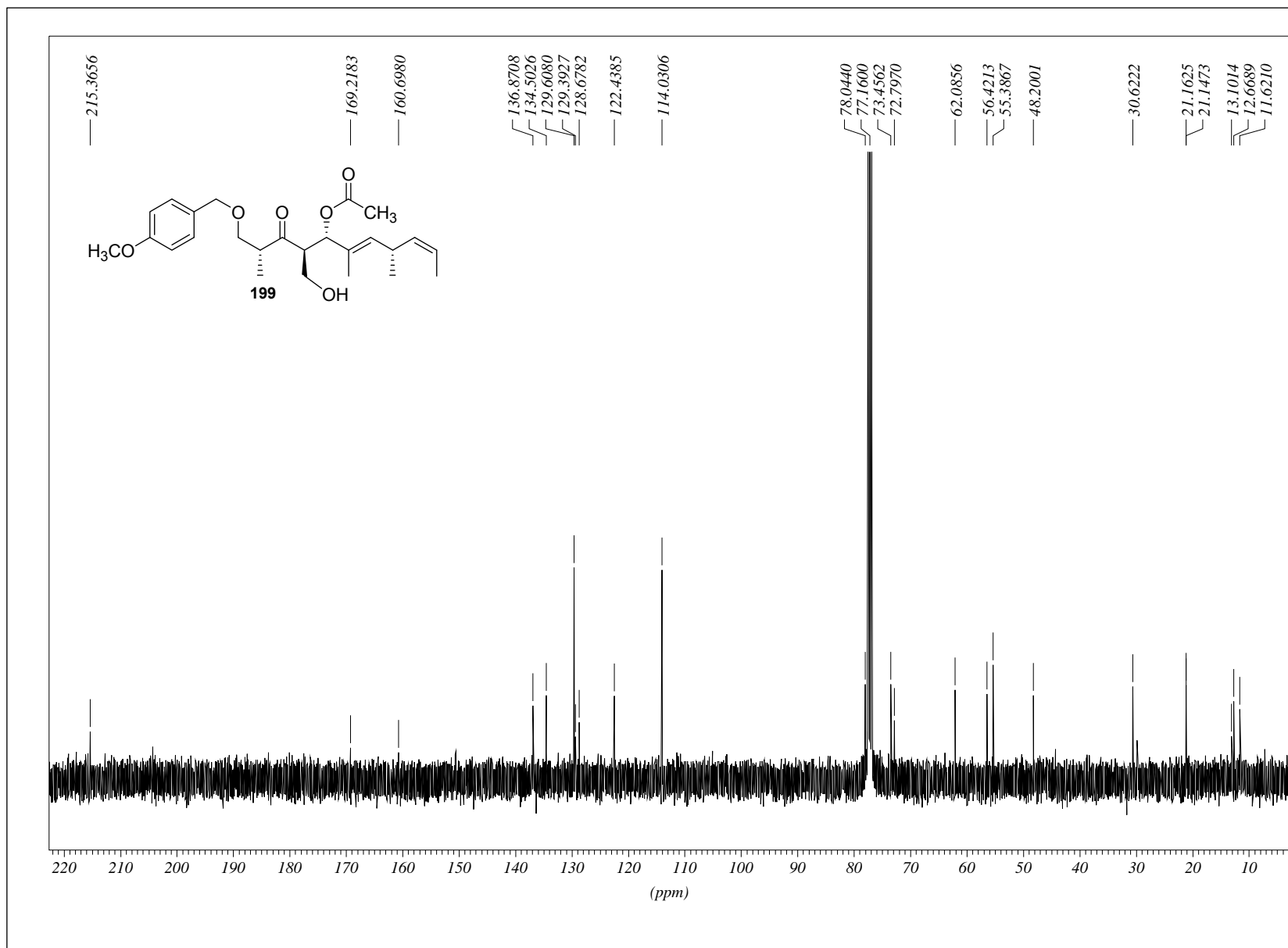
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



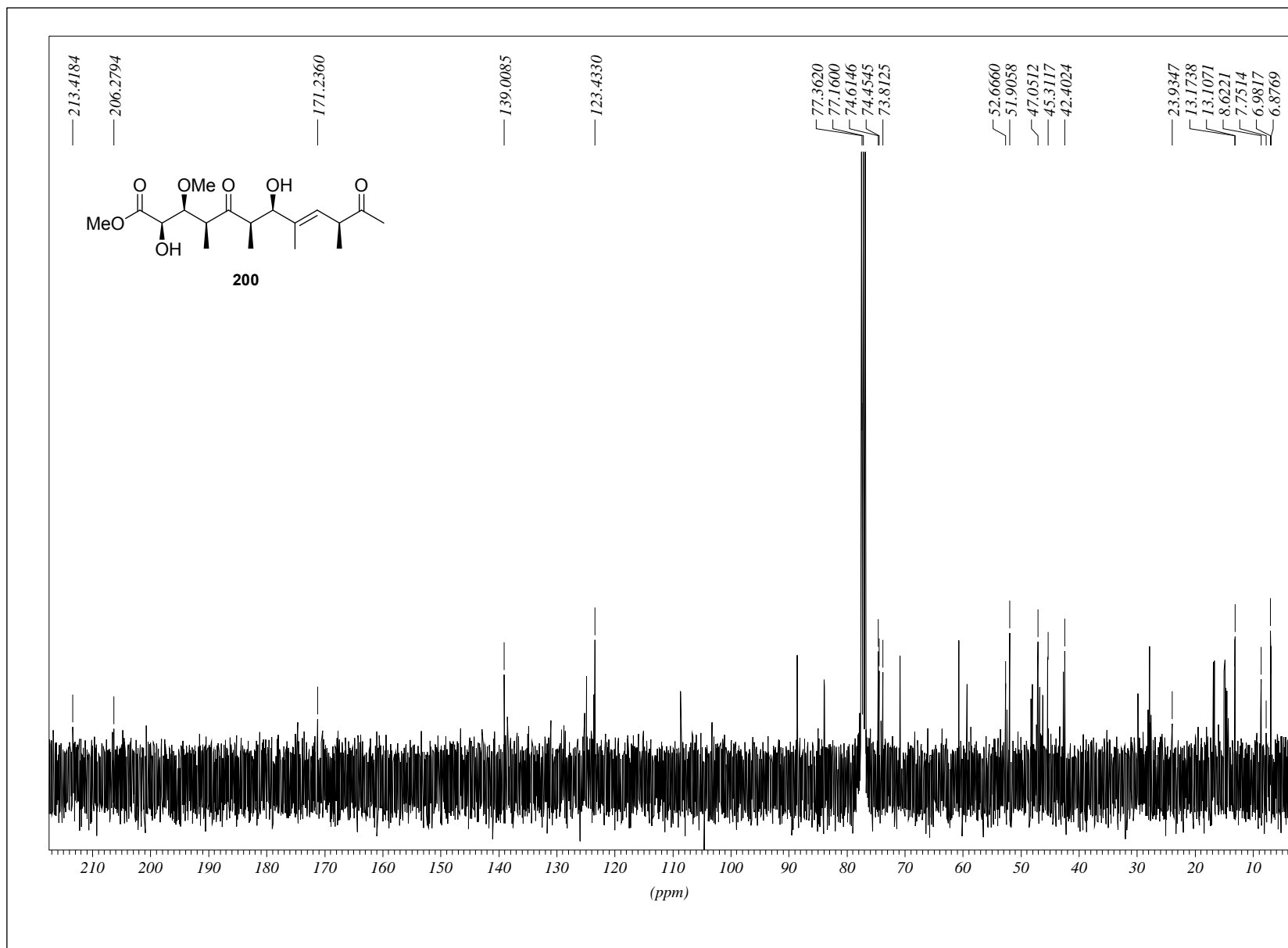
8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



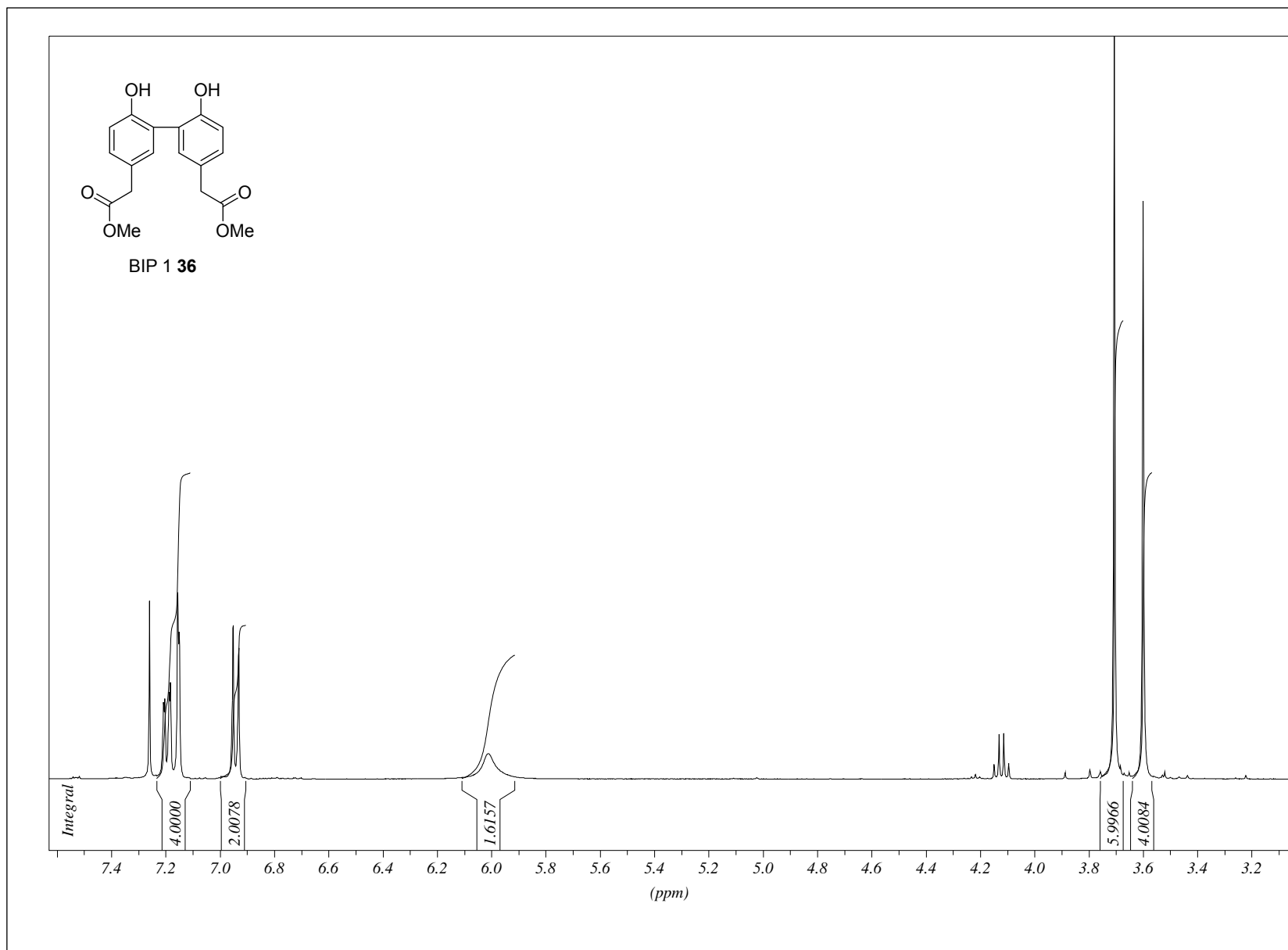
# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7



# 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.1.7

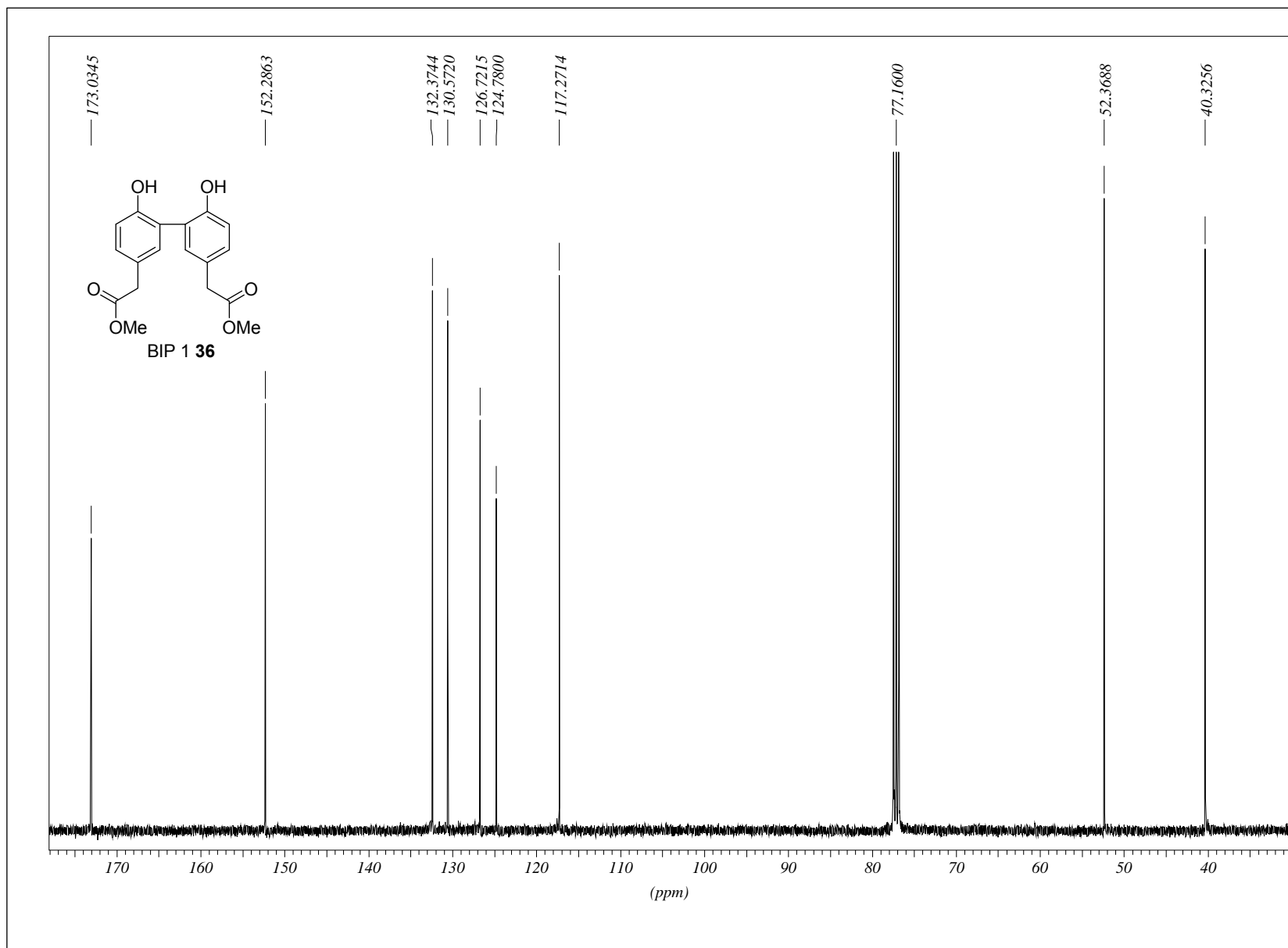


## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.2

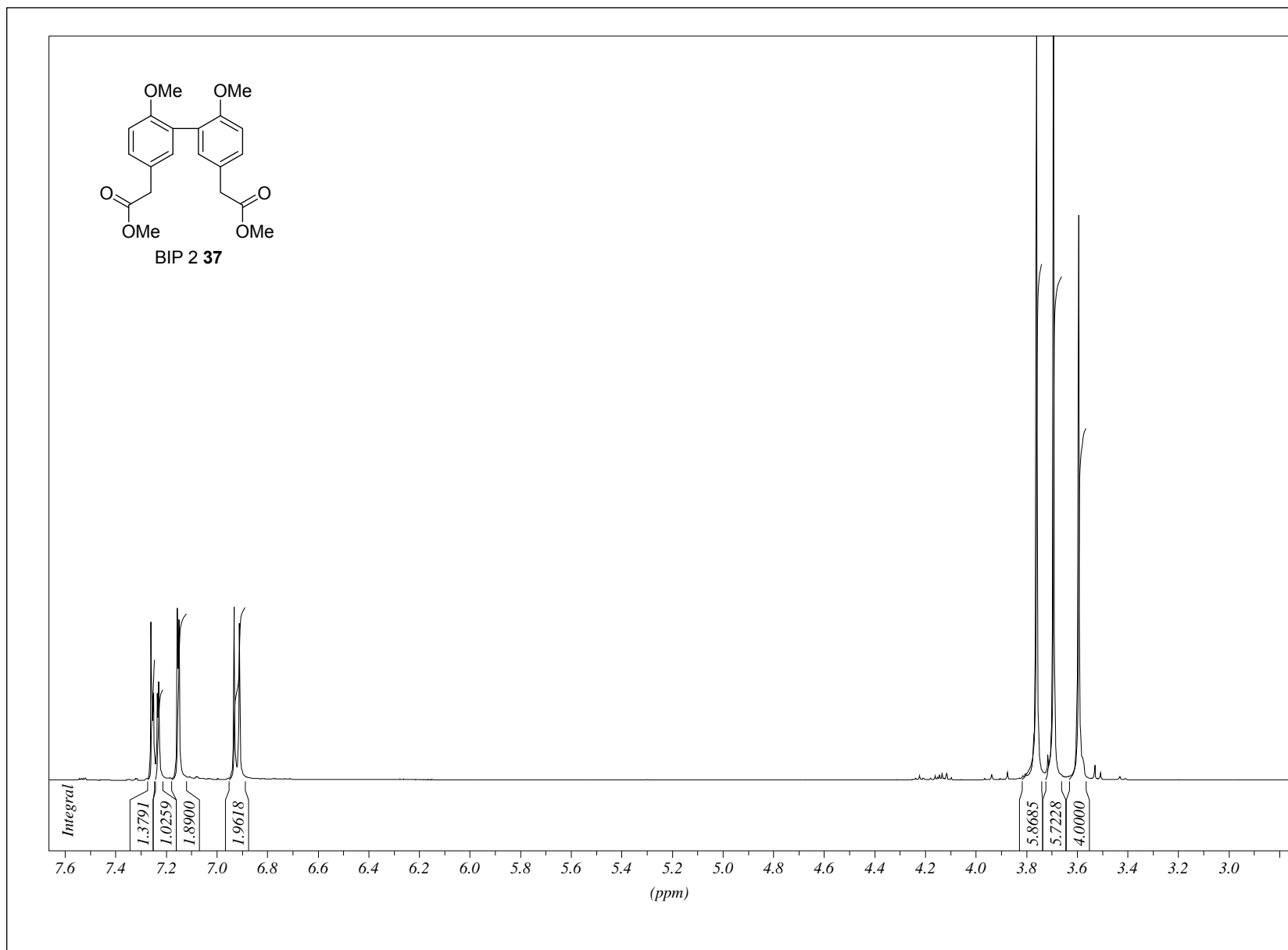




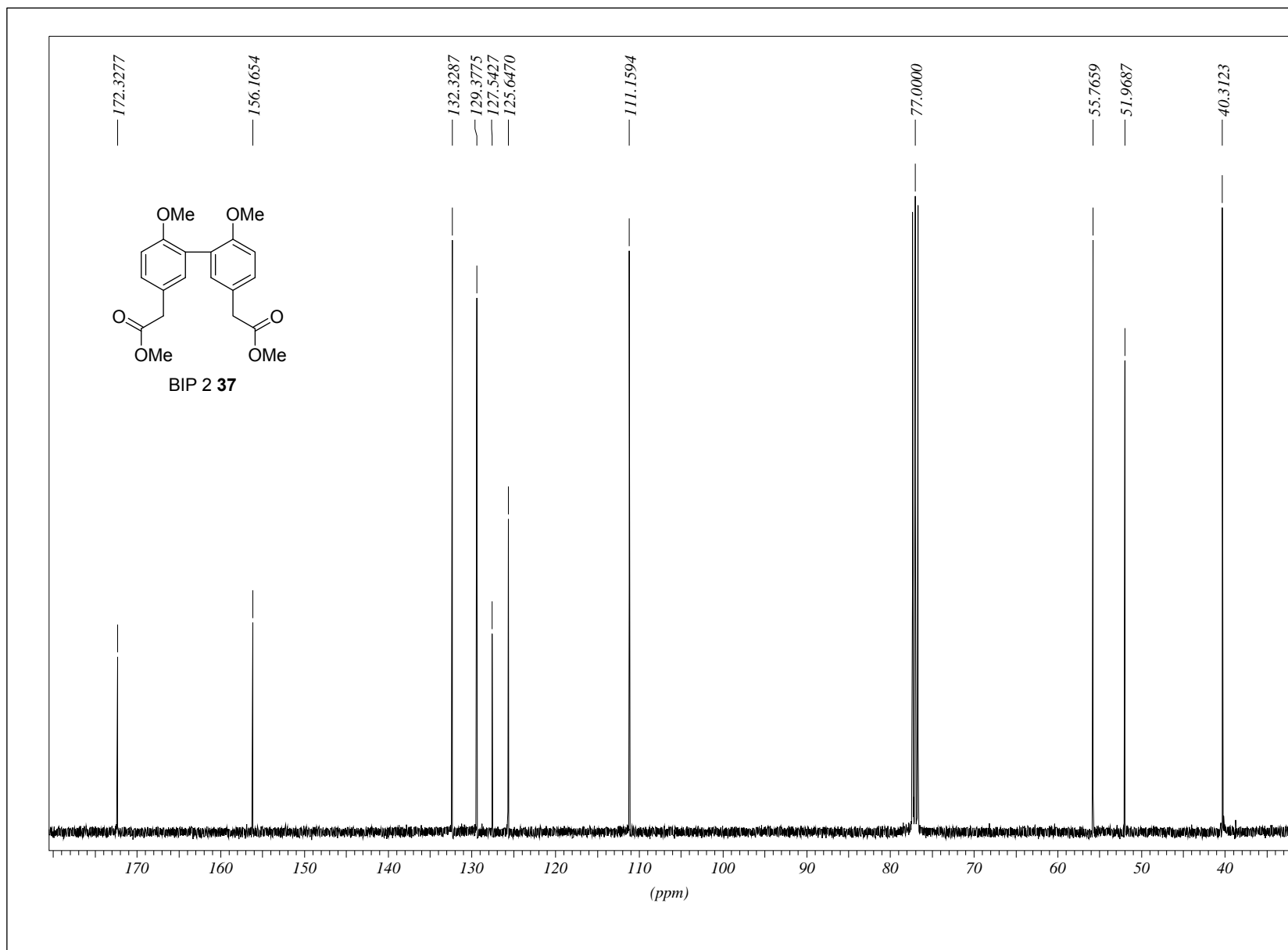
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.2



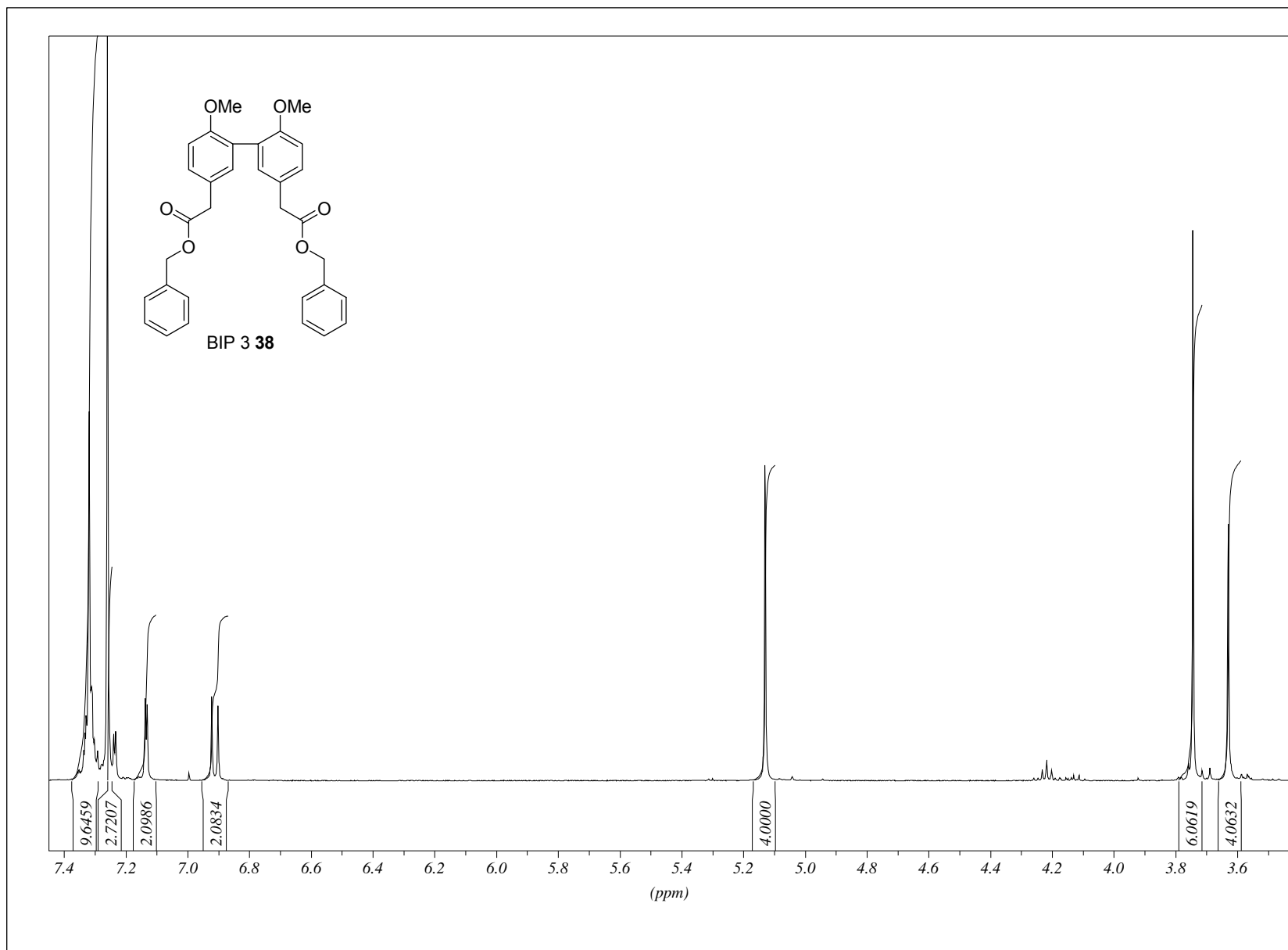
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.2



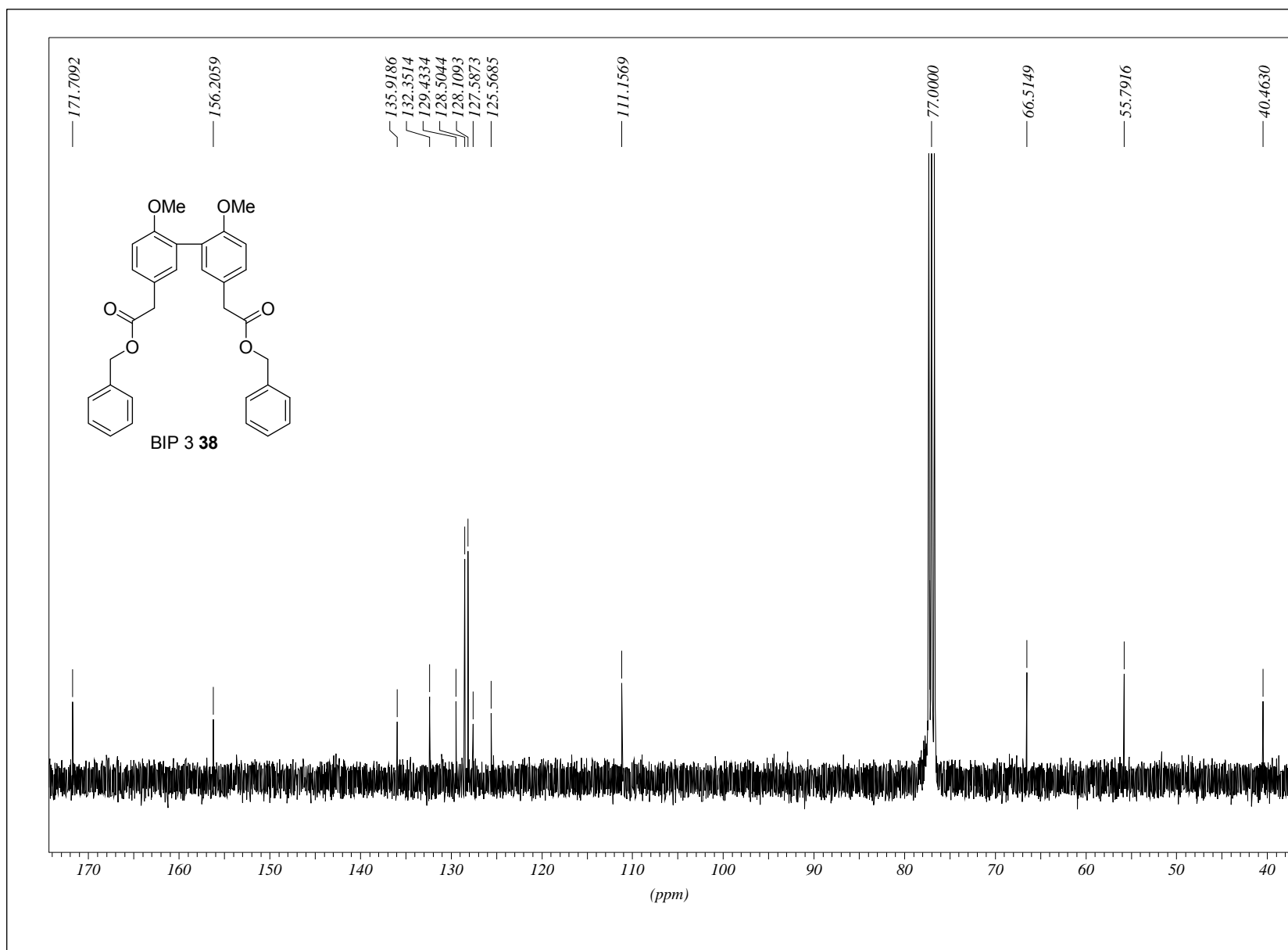
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.2



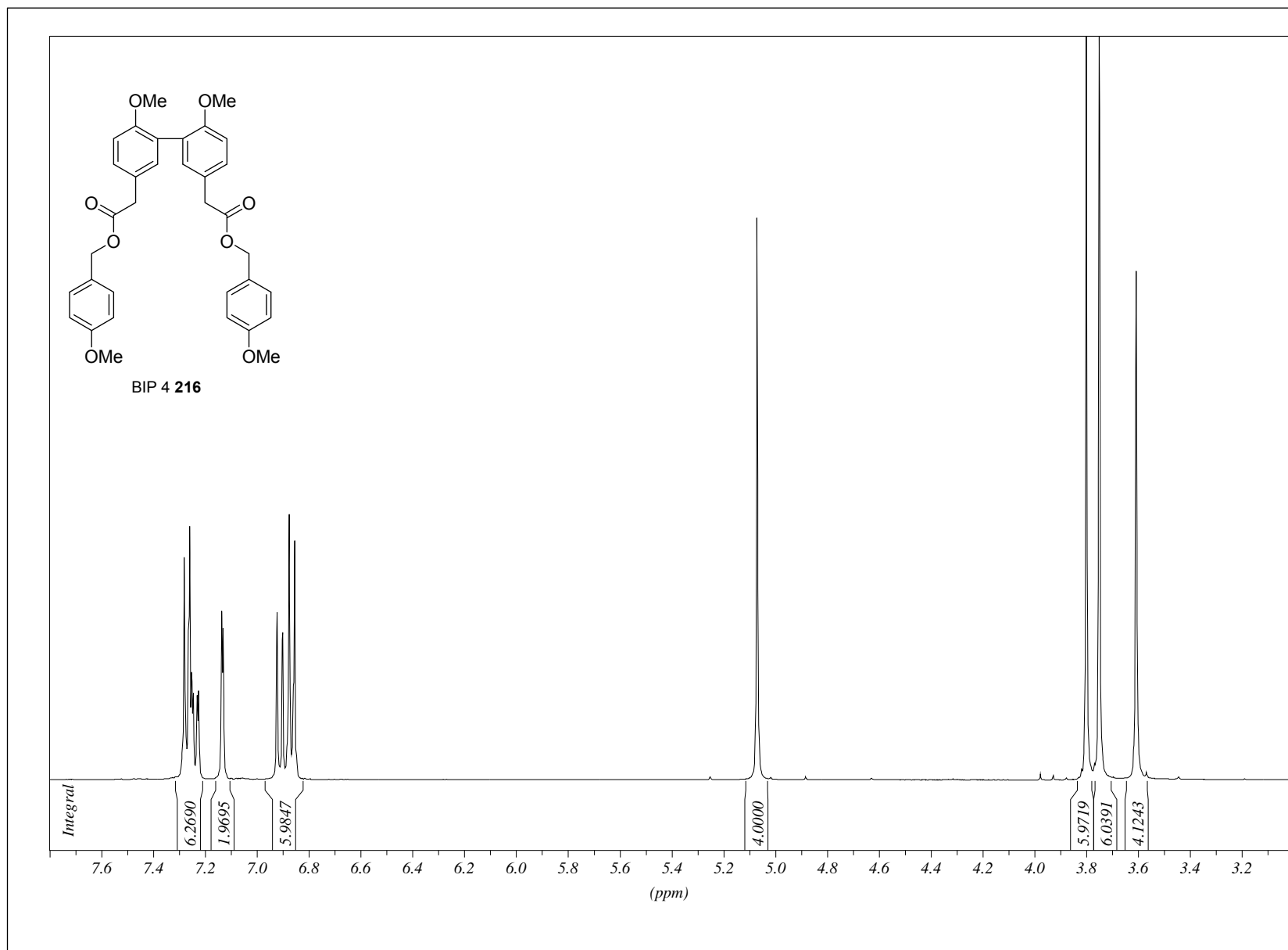
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.2



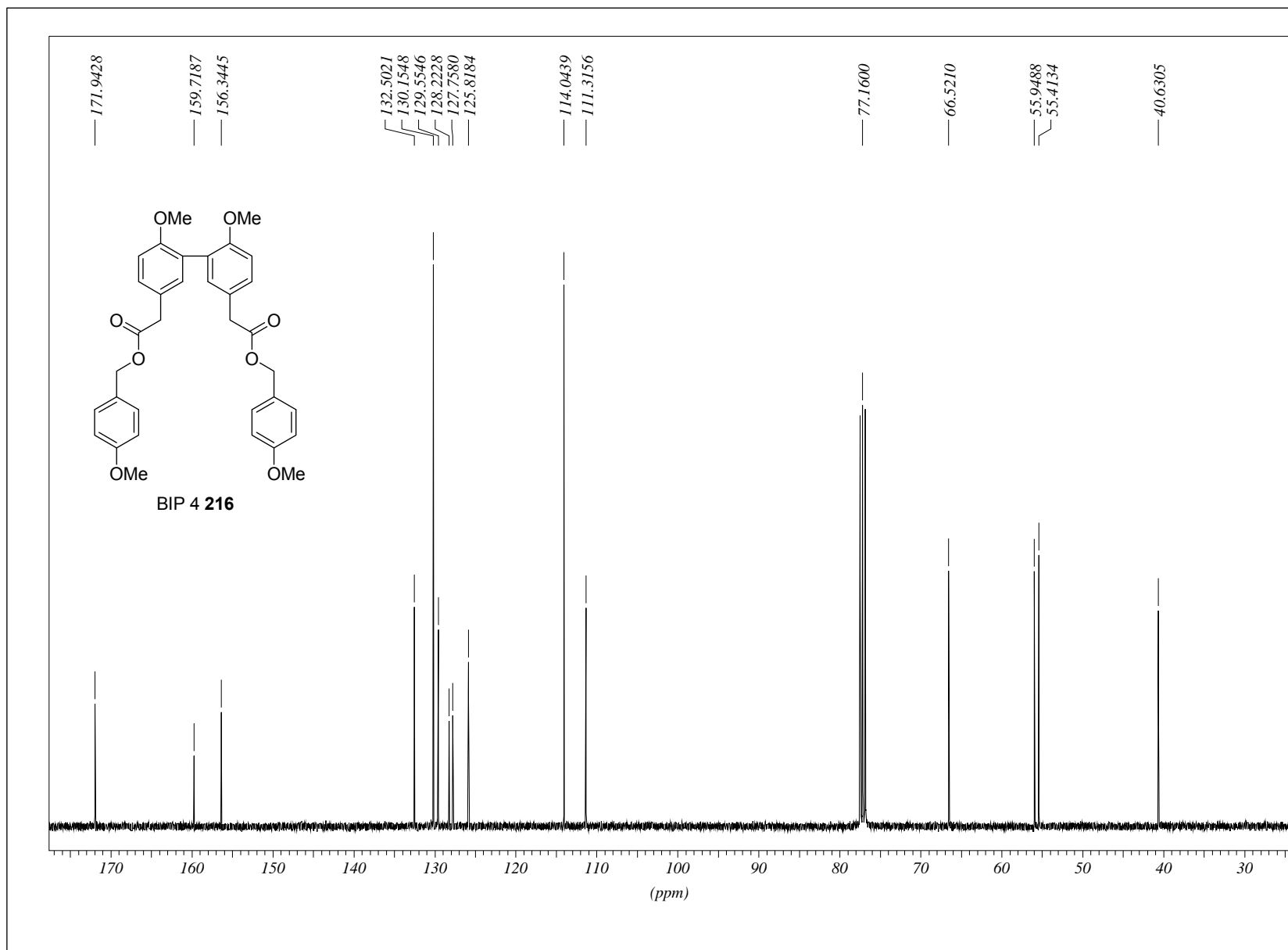
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.2

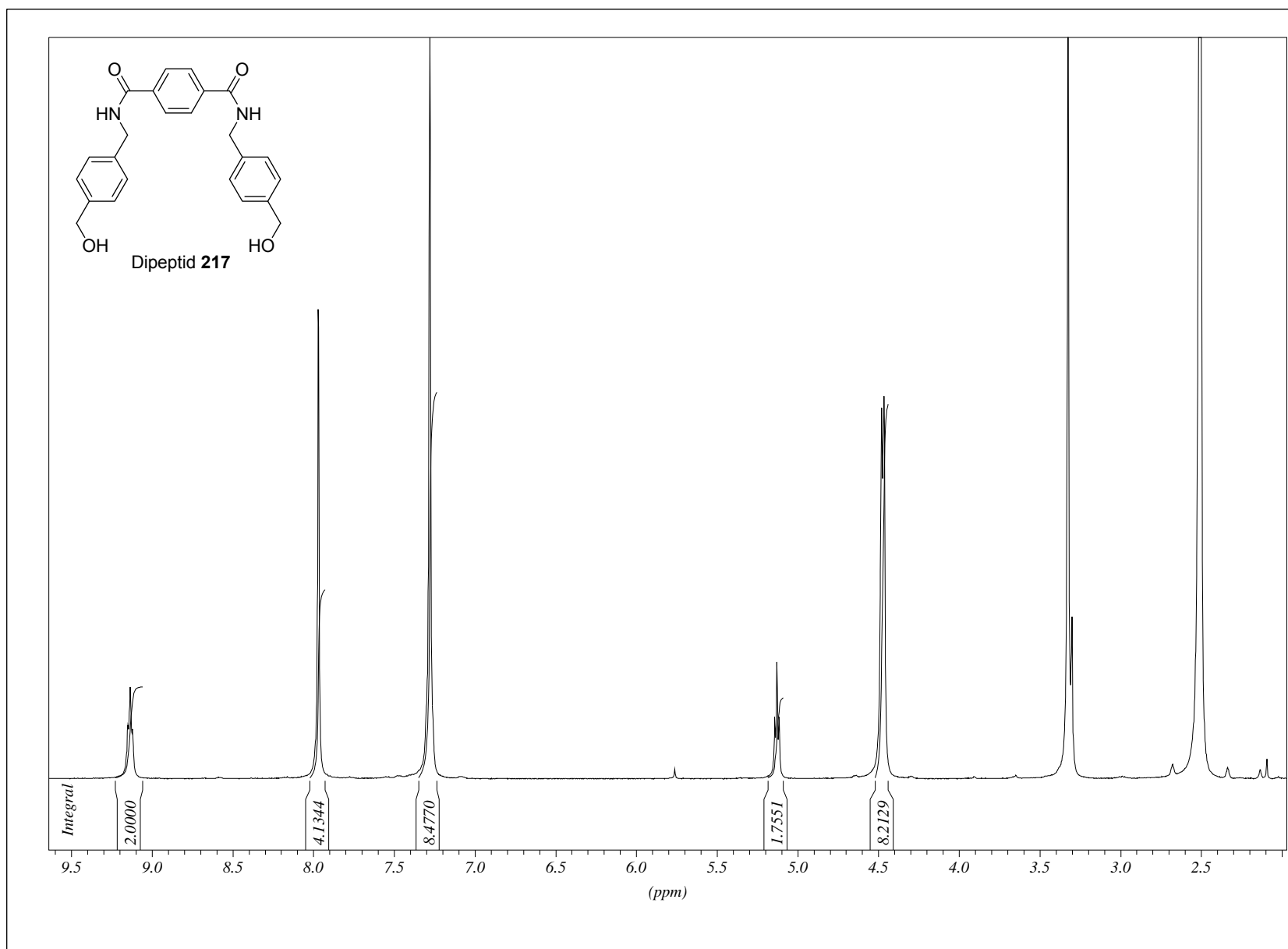


## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.2

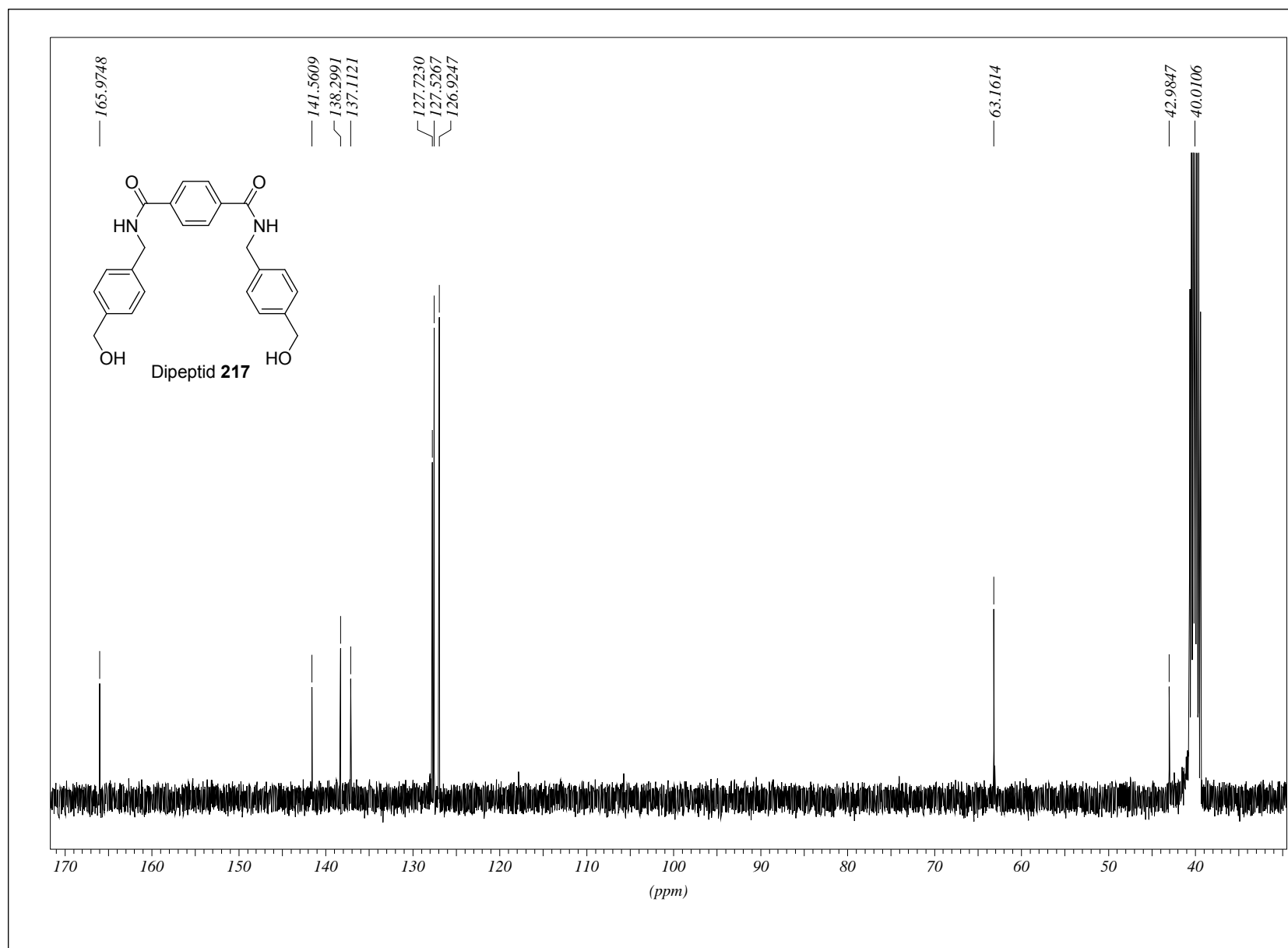


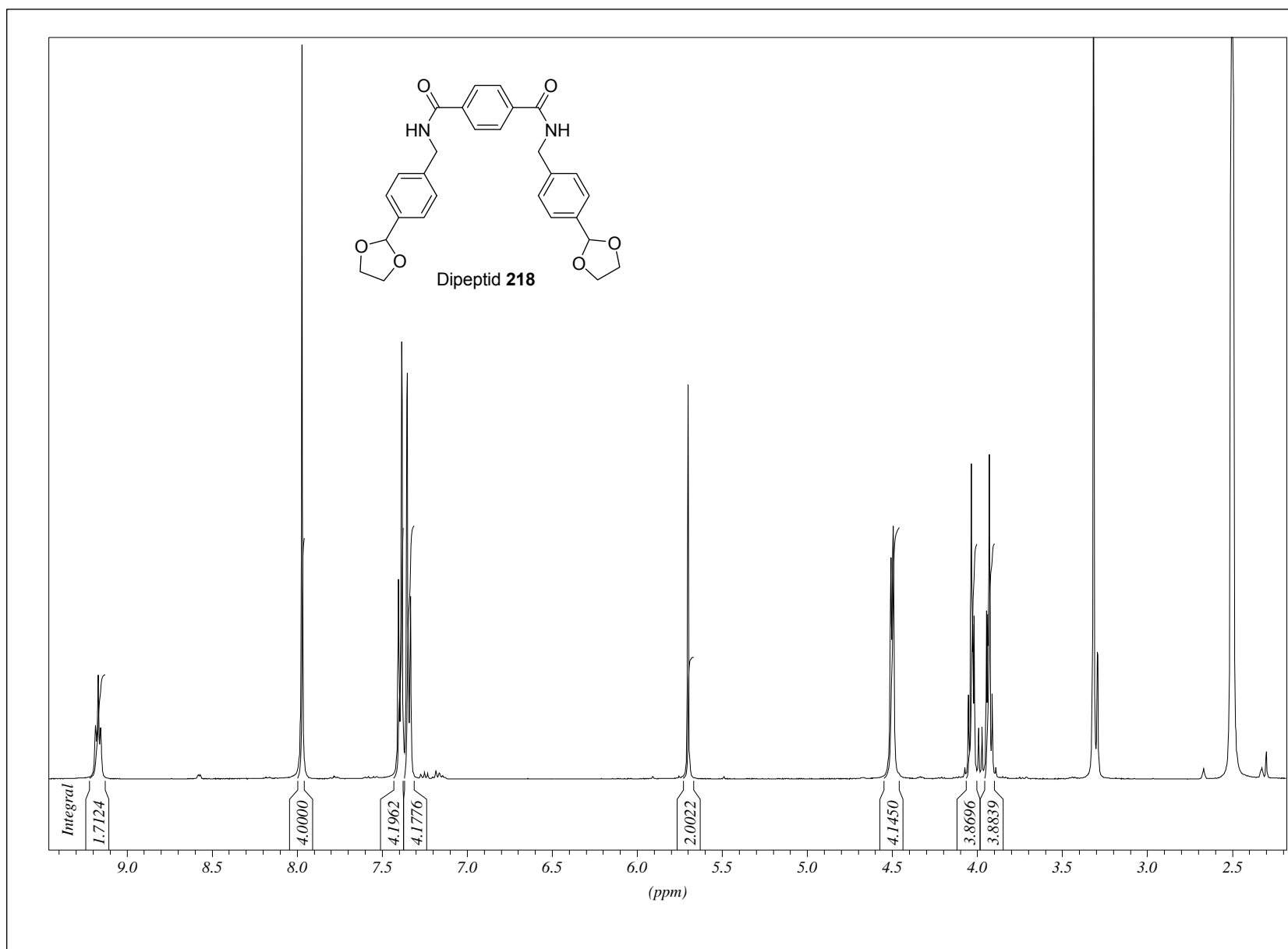
## 8. Abbildung der NMR-Spektren zu Kapitel 4.2

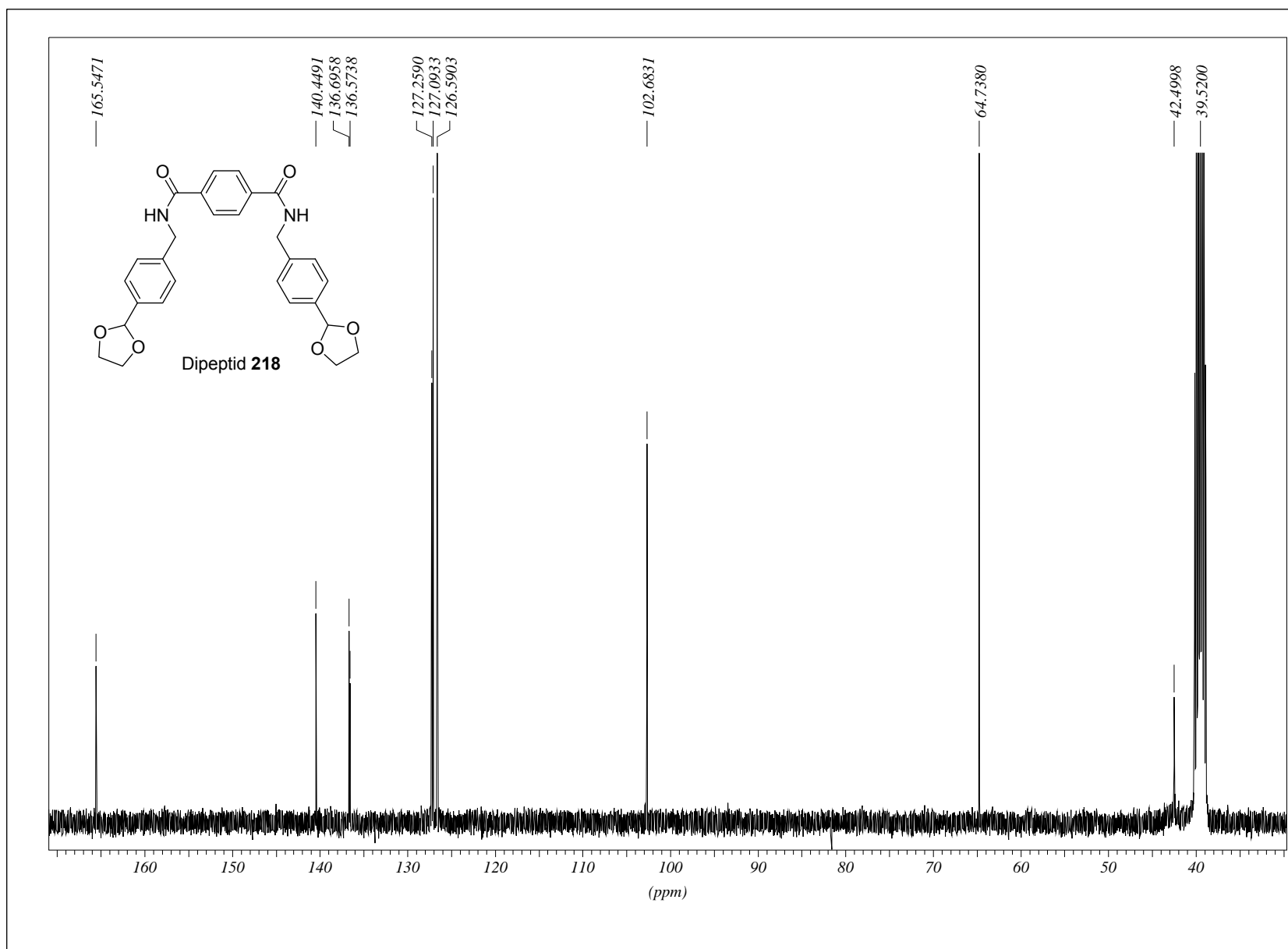












## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in dem Zeitraum von August 2006 bis August 2009 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Für das interessante Thema und die intensive Betreuung während dieser Zeit möchte ich mich bei Prof. Dr. Markus Kalesse herzlich bedanken.

Prof. Dr. Andreas Kirschning möchte ich für die Übernahme des Korreferats danken.

Bei den Mitgliedern der Arbeitskreise Kalesse, Boysen und Kirschning möchte ich mich für die gute Arbeitsatmosphäre und die schöne Zeit inner- und außerhalb des Labors danken. Ein besonderer Dank gebührt meinen Laborkollegen Titin Muljati, Nadine Bluhm und Olaf Hartmann für die gute Arbeitsatmosphäre innerhalb unseres Labors.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Vorgängern des Tedanolid-Projektes Dr. Jorma Haßfeld, Dr. Gunnar Ehrlich, Dr. Minhzhao Zhu und Ulrike Eggert für ihre Hilfe und Diskussionsbereitschaft.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie, besonders Monika Rettstadt und Dagmar Körtje danke ich ebenfalls für ihre große Hilfsbereitschaft.

Edison Díaz, Mike Boysen, Nadine Bluhm, Leila Bülow, Tobias Brodmann, Anja Heutling und Olaf Hartmann danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Matthias Preller danke ich für die Zusammenarbeit beim *Pf*-Myosin A Projekt.

Dr. Florenz Sasse vom HZI in Braunschweig danke ich für die Durchführung der biologischen Tests.

Meiner Familie, ganz besonders meinem Mann Edison, meiner Mutter Bärbel und meinem Bruder André möchte ich für ihre Unterstützung in den letzten Jahren danken; ohne sie wäre diese Arbeit und mein Studium in dieser Form nicht möglich gewesen.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Nina Christin Díaz Gómez, geb. Schübel  
Geburtsdatum: 7. Januar 1981  
Geburtsort: Bad Harzburg  
Nationalität: deutsch

Kontakt: nina.diaz@gmx.de

### Schulbildung:

08/1987 – 06/2000 Schulausbildung  
06/2000 Abitur, Wirtschaftsgymnasium Am Stadtgarten, Goslar

### Studium:

08/2006 – 08/2009 Dissertation an der Leibniz Universität Hannover unter der  
Leitung von Prof. Dr. M. Kalesse  
Thema: *Synthese von Derivaten des marinen Polyketids*  
*(+)-Tedanolid* und *Synthese von Pf-Myosin A Inhibitoren*  
01/2006 – 07/ 2006 Diplomarbeit an der Leibniz Universität Hannover unter der  
Leitung von Prof. Dr. M. Kalesse  
Thema: *Studien zur Synthese des C13-C23 Segments*  
*von (+)-Tedanolid*  
12/2005 Diplomprüfung in anorganischer, organischer, physikalischer  
und technischer Chemie  
09/2002 Vordiplom  
10/2000 – 12/2005 Chemiestudium an der Leibniz Universität  
Abschluss: Diplom-Chemikerin

### Auslandserfahrung:

10/2004 – 04/2005 Auslandsaufenthalt an der Universitat de Valencia  
unter der Leitung von Prof. Dr. Gregorio Asensio  
Thema: *Suzuki-Reaktionen mit  $\alpha$ -Bromosulfoxiden*

### Sprachkenntnisse:

Englisch (sehr gut), Spanisch (sehr gut),  
Französisch (Grundkenntnisse)

### Publikationen:

- Schübel, N.; Roy, M.; Kalesse, M.; C. R. *Chimie*, **2008**, 11, 1419.

### Posterpräsentationen:

- 21. *Irseer Naturstofftage* 2009, Irsee Februar 2009.  
- *Conference on Natural Products, Chemistry, Biology and Medicine*, Neapel, August 2009.